

ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KÖBENHAVN, S. MONRAD,
KÖBENHAVN. IN FENNIA: ELIS LÖVEGREN, HEL-
SINGFORS, ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOL-
LANDIA: E. GORTER, LEIDEN, J. HAVERSCHMIDT,
UTRECHT, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM. IN
NORVEGIA: TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT,
BERGEN. IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM,
A. LICHTENSTEIN, STOCKHOLM, WILH.
WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR: I. JUNDELL, STOCKHOLM

VOL. VIII
MCMXXIX

Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag
UPPÅSALA 1928—1929

610.5

A202

gr.

610.5
A202

vol. 8
and suppl-

ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KÖBENHAVN, S. MONRAD,
KÖBENHAVN. IN FENNIA: ELIS LÖVEGREN, HEL-
SINGFORS, ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOL-
LANDIA: E. GORTER, LEIDEN, J. HAVERSCHMIDT,
UTRECHT, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM. IN
NORVEGIA: TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT,
BERGEN. IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM,
A. LICHTENSTEIN, STOCKHOLM, WILH.
WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR: I. JUNDELL, STOCKHOLM

Vol. VIII. Fasc. 1—2

15: VIII. 1928

Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag
UPPSALA 1928

ACTA PÆDIATRICA

EDITOR PROFESSOR I. JUNDELL

3 ARTILLERIGATAN, STOCKHOLM

The 'ACTA PÆDIATRICA' contain articles relating to pediatrics. These articles are published in English, French or German, according to the wishes of the author. Each number consists of about 6 printed sheets, 4 numbers forming a volume. The numbers will be issued as soon as the articles sent in can be printed. The 'Acta' is open to articles from foreign authors in all countries, if sufficient space can be found for them. Manuscripts are to be sent direct to the Editor, to whom also enquiries about the exchanging of papers are to be directed. The subscription should be forwarded to the Editor. Each volume costs 20 Swedish crowns or 25 shillings or 5 dollars.

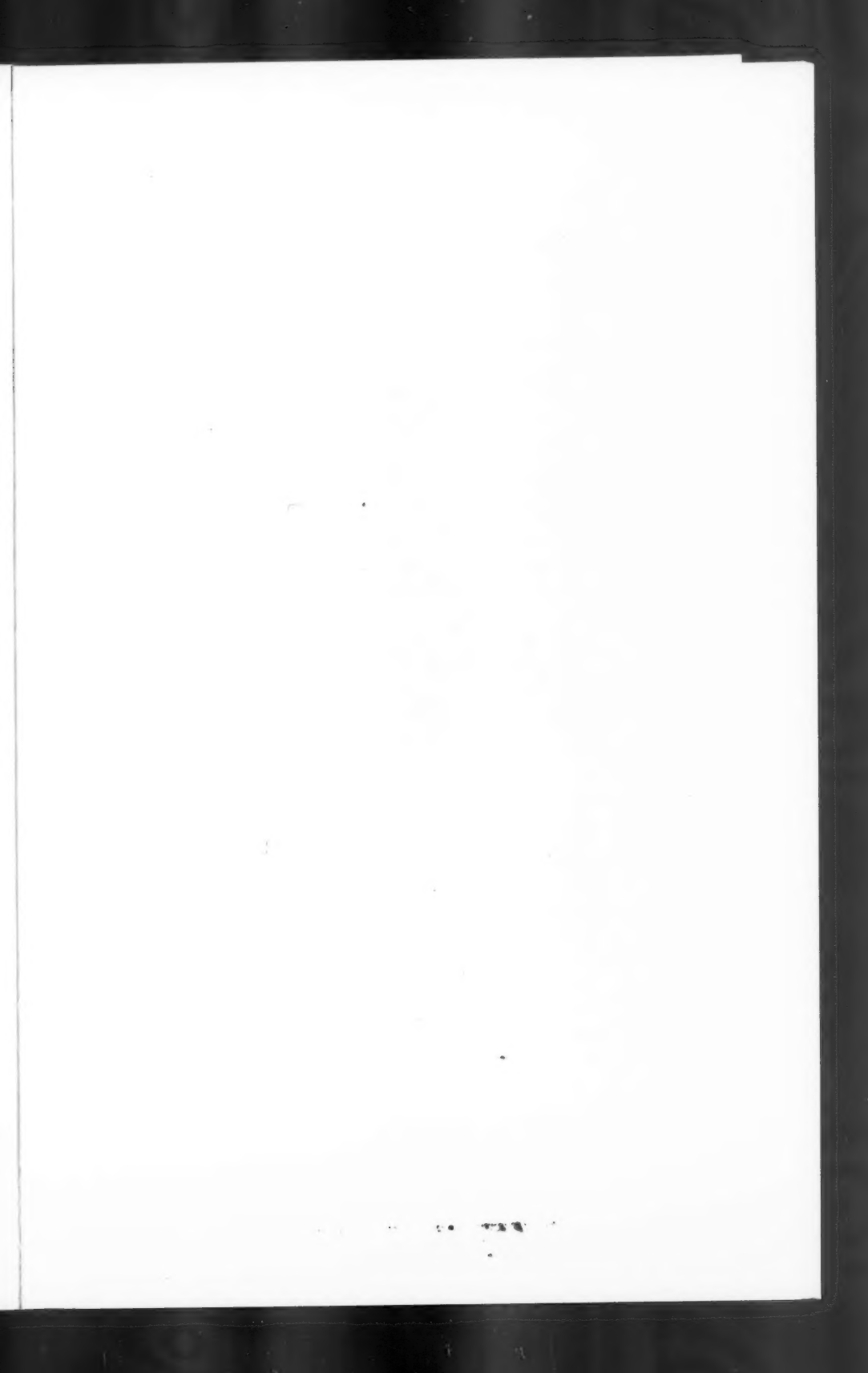
ACTA PÆDIATRICA enthalten Arbeiten aus dem Gebiete der Kinderheilkunde. Die Arbeiten werden, je nach eigener Wahl des Verfassers, in deutscher, französischer oder englischer Sprache veröffentlicht. Jedes Heft enthält circa 6 Druckbogen; 4 Hefte bilden einen Band. Die Hefte erscheinen, je nachdem die in dieselben aufzunehmenden Aufsätze druckfertig vorliegen. Die Acta nehmen nach Möglichkeit auch Arbeiten ausländischer Verfasser aller Nationen auf. Manuskripte nimmt der Herausgeber entgegen, desgleichen Wünsche betreffs Austausch von Zeitschriften. Abonnementanmeldung bei dem Herausgeber. Preis pro Band 20 schwedische Kronen.

Les ACTA PÆDIATRICA contiennent des ouvrages du domaine de la pédiatrie. Les études sont publiées en français, anglais ou allemand au choix de l'auteur. Chaque fascicule contient env. 6 feuilles in -8°; 4 fascicules forment un volume. Les fascicules paraissent au fur et à mesure que les articles y destinés sont imprimés. Les Acta reproduisent, dans la mesure du possible, les articles d'auteurs étrangers de tous les pays. Les manuscrits doivent être expédiés à l'éditeur, à qui les demandes relativement à l'échange de journaux devront également être adressées. Abonnement chez l'éditeur. Prix par volume Cr. Suéd. 20 ou 40 Fr. francs.

INDEX ACTORUM.

I. JUNDELL: Oskar Medin †.	
VILJO RANTASALO: Die Wirkung des Labkaseins und des Hühnerereis auf das Säurebasengleichgewicht des Säuglings	1
TH. FRÖLICH and FRANCIS HARBITZ: Symmetrical Familial Lenticular Degeneration (K. Wilson's Disease)	112
EINAR EDBERG: On Intussusception in Children	130
WLADIMIR MIKULOWSKI U. HALINA CHMIELEWSKA: Untersuchungen über die Viscosität des Blutes bei Kindern	185
SVEN INGVAR: Contribution to the Question of the Percentage of Calcium and Phosphorus in the Cerebro-spinal Fluid in Spasmophilia	198
JACOB ABLMANN: Manifeste Spasmophilie bei einem 5-jährigen Kinde	204
U. CARLBORG: Vergleich zwischen dem röntgenologischen Hilusbilde bei Erythema nodosum der Kinder und der Intensität seiner klinischen Hauptsymptome	210
C. W. HERLITZ und F. WAHLGREN: Ein Fall von Lymphogranulomatose bei einem Säugling	218
P. GYÖRGY: Tetanie and Acidose. Antwort an Herrn Drucker	236

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES





OSKAR MEDIN

Medizin
Sachs + Zeit
11-4-49
68.793
val 8, nos 1-4

OSKAR MEDIN †

Am 24. Dezember 1927 verstarb Professor OSKAR MEDIN im Alter von 80 Jahren. Bei unverminderter psychischer Kraft erlag er in wenigen Tagen dem Tod an einer akuten Leukämie.

Die wissenschaftliche Bedeutung Medins ist hauptsächlich an seine Arbeiten über die Kinderlähmung geknüpft, welche Arbeiten in den Jahren 1890 und 1896 veröffentlicht wurden. In diesen Arbeiten behauptete Medin, dass die Kinderlähmung eine akute epidemische Infektionskrankheit sei und noch mehr, er behauptete, dass in einer Reihe klinisch sehr verschiedener Krankheitsbilder nur verschiedene Formen dieser Krankheit zu sehen seien. Mit intuitivem Scharfblick sprach er kühn diese letztere Behauptung aus, die dann durch die Arbeiten WICKMANS ihre volle Bestätigung erhielten. Auf Vorschlag WICKMANS wird seitdem als Anerkennung der Verdienste Medins (und Heines) um die Erforschung der akuten Kinderlähmung diese Krankheit auch Heine-Medinsche-Krankheit benannt.

Eingehend und bis in seine letzten Jahre hat sich Medin mit Fragen über die Kindertuberkulose beschäftigt. Als die Frage über die Infektiosität der Tuberkulose in den Jahren vor der Entdeckung des Tuberkelbacillus durch ROBERT KOCH noch umstritten war, sprach sich Medin auf Grund von Beobachtungen am Säuglingsmateriale des von ihm geleiteten Allgemeinen Kinderheimes dahin aus, dass die Tuberkulose eine Infektionskrankheit sei, und die Hauptquelle für die Ansteckung in der ersten Kindheit wären nach seiner Meinung die erwachsenen Schwindsüchtigen.

In anderen bemerkenswerten Arbeiten beschäftigte sich Medin mit Fragen über die epidemische und tuberkulöse Meningitis, über Säuglingsskorbut etc.

Durch 30 Jahre bekleidete Medin das Amt eines ordentlichen Professors der Kinderheilkunde am Karolinischen Mediko-chirurgischen Institute zu Stockholm und hat als solcher durch seine immer die Praxis berücksichtigenden Vorlesungen und Demonstrationen einen durchgreifenden Einfluss auf zahlreiche schwedische Ärztegenerationen geübt. Bei dieser Lehrertätigkeit konnte er auch aus den Erfahrungen einer ausserordentlich umfassenden eigenen Praxis schöpfen.

Medin hatte auch vielseitige sozialmedizinische Interessen, was aus folgenden kurzen Notizen hervorgeht. Er war einer der leitenden Kräfte des schwedischen Nationalvereins gegen die Tuberkulose; 10 Jahre lang war er Vorsitzender des städtischen Gesundheitsamtes zu Stockholm; wir verdanken ihm eingehende Darstellungen über gewisse Lebensversicherungsfragen; er entwarf den Plan zum Neubau des Allgemeinen Kinderheimes; er nahm kräftigen Anteil beim Entwurf der Pläne des Kinderkrankenhauses »Simon und Mathilda Sachs Minne«.

Das Leben war Medin hold. Es verfloss, menschlich zu urteilen, ungewöhnlich glücklich und harmonisch. Er erreichte nicht nur ein hohes Alter, sondern stand auch in hoher Ehre und Anerkennung als er uns dahinschied.

I. Jundell.

AUS DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT HELSINKI. VORSTAND:
PROFESSOR DR. A. YLPPÖ.

Die Wirkung des Labkaseins und des Hühnereies auf das Säurebasengleichgewicht des Säuglings.

Von

VILJO RANTASALO.

Assistenzarzt der Klinik.

Mit 9 Kurven und 18 Tabellen im Text.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite.
<i>Vorwort</i>	2
<i>Einleitung</i>	3
<i>Geschichtliches</i>	7
A. Harnazidität	7
B. Stuhlazidität	17
<i>Kindermaterial und Methodik</i>	24
A. Das Kindermaterial	24
B. Die Nahrung der Kinder	25
C. Das Verhalten der Kinder. — Die Anordnung der Versuche	28
D. Untersuchungsmethoden	30
a. Harnuntersuchung	30
1. Spezifisches Gewicht und Volumen	30
2. Wasserstoffionenexponent	30
3. Stickstoff	31
4. Ammoniak	31
5. Säureüberschuss	32
6. Die organischen Säuren (O.S.)	32
7. Phosphorsäure (P_2O_5)	33
b. Stuhluntersuchung	34
Wasserstoffionenexponent	34

	Seite.
<i>Besprechung der Fälle</i>	35
<i>Kritische Betrachtungen und Ergebnisse</i>	78
<i>Zusammenfassung</i>	103
<i>Literaturverzeichnis</i>	104

Vorwort.

Die für die vorliegende Untersuchung benutzten Kinder sind im Kinderkrankenhaus der Universität Helsinki und in der Säuglingspflegeanstalt Lastenlinna behandelt worden. Das Thema zu meiner Arbeit habe ich von dem Vorstand dieser Institute, Prof. Dr. A. YLPPÖ erhalten, dem ich für alle mir zuteil gewordene Unterstützung meinen tief empfundenen Dank aussprechen möchte.

In Dankesschuld stehe ich ausserdem zu Herrn Prof. Dr. Y. AIRILA, der mir in dem von ihm geleiteten Farmakologischen Laboratorium der Universität Gelegenheit gegeben hat, mich in der Anwendung mehrerer bei meiner Untersuchung notwendigen Methoden zu üben.

Der Verfasser.

Einleitung.

Die Auffassung über die Bedeutung des Eiweisses in der Nahrung des Säuglings haben während der letzten Jahrzehnte bedeutend geschwankt. Lange Zeit war die Ansicht BIEDERT's herrschend, dass das Kasein der Kuhmilch schwer verdaulich sei und daher im Darm einen schädlichen Nahrungsrest zurücklasse, der dann die Ursache zur krankmachenden Zersetzung im Darne sei. Als dann später gezeigt wurde, dass die Ursache dieser Zersetzungen gewöhnlich nicht das Eiweiss, sondern das Kohlenhydrat war, und als ausserdem im Gegenteil nachgewiesen werden konnte, dass ein Eiweisszusatz die Zersetzung nur verminderte und dass der Darm des Kindes ohne Nachteil sogar bedeutende Eiweissmengen zu zersetzen vermochte, musste die BIEDERT'sche Theorie als unhaltbar angesehen werden. Auch die Theorie HAMBURGER's von der Giftigkeit des artfremden Eiweisses (auch des Albumins) hat vor der Kritik nicht standgehalten.

Als bald trat denn auch in der Beurteilung der Bedeutung des Eiweisses eine vollständige Wendung ein. Schon BOKAI wies im Jahre 1888 nach, dass die niederen Fettsäuren die Peristaltik des Darmes reizen, und später haben andere Forscher seine Beobachtungen in den Hauptzügen bestätigt (BAHEDT, BAMBERG, CATEL, v. GRAEVENITZ). Und ESCHERICH hatte beobachtet, dass durch eiweissreiche Nahrung ein günstiger Einfluss auf die durch Gärung entstandenen Säuren und die durch diese hervorgerufenen Krankheitssymptome gewonnen werden kann. In der Säuglingsernährung wurde die Aufgabe jedoch erst von FINKELSTEIN und L. F. MEYER im Jahre 1910

durch ihre Eiweissmilchtherapie praktisch gelöst. Die Haupteigenschaft der Eiweissmilch liegt nach diesen Forschern in dem korrelativ hohen Eiweissgehalt, welcher nach klinischen Erfahrungen den gereizten Darm am besten zu beruhigen vermag.

Auf Grund dieser Untersuchungen und Beobachtungen konnte die den Darm beruhigende Fähigkeit des Eiweisses eine einleuchtende Erklärung erhalten: die Gärung der Kohlenhydrate, die in den oberen Teilen des Darmes durch pathologische Verbreitung von Bakterien stattfindet, und die als Resultat dieser Gärung entstehenden Säuren (TISSIER, SITTLER, MORO, BESSAU) wurden mit Hilfe des Eiweisses ineffektiv gemacht, und die Folge war eine Beruhigung des Darmes. Es sei jedoch erwähnt, dass von der obigen, bisher allgemein angenommenen Auffassung ADAM abweicht, welcher der Säurebildung bei der Erregung des Darmes keine Bedeutung beimisst und der Ansicht ist, dass die Reizauslösung im Darm des Säuglings in erster Linie vom Füllungszustande abhängig ist.

Nachdem die Aufmerksamkeit auf das Eiweiss gerichtet worden war, wurden bei der Behandlung von Darmstörungen bei Säuglingen vor allem kaseinhaltige Nahrungsmische angewandt. Neben der Eiweissmilch ist namentlich die Buttermilch bevorzugt worden. Ausserdem seien hier genannt die Kaseinpräparate: Nutrose Larosan, Plasmon u. a. Andere Eiweissstoffe hingegen haben bis zu den letzten Zeiten bei der Eiweisstherapie eine relativ geringe Anwendung gefunden. Vor einigen Jahren führte jedoch YLPPÖ die Anwendung von Hühnerei bei Darmstörungen der Säuglinge in die Praxis ein, um auf diese Weise die Eiweisstherapie praktisch einfacher und den verschiedenen Lebensverhältnissen angepasst zu gestalten. Auch MORO betrachtet besonders das Eigelb als darmberuhigend und bestätigt dadurch die schon früher von VOGT gemachte Beobachtung als richtig. Gleichzeitig hat aber VOGT eine ganze Reihe von Fällen gesehen, in denen das Eiweisswasser bei ganz jungen dyspeptischen Säuglingen Intoxikation hervorgerufen hat.

Ausserhalb der Eiweisstherapie ist die Bedeutung des Hühnereies in der Nahrung des Kleinkindes viel erörtert worden, und die Ansichten weichen heute noch sehr voneinander

ab. Vor unserem Jahrhundert fand das Ei eine relativ grosse Anwendung als Nahrung des Kleinkindes. Nachdem sich aber CZERNY um die Jahrhundertwende hinsichtlich dieses Brauches auf einen kritischen Standpunkt stellte, haben auch viele andere Autoren gegenüber der Anwendung des Eies eine ablehnende Haltung eingenommen, entweder weil das Ei die Verdauungsorgane des Säuglings zu sehr belastet (LUST) oder weil es nach längerem Füttern das Allgemeinbefinden des Kindes nachteilig beeinflusst (VOGT) und anaphylaktische Erscheinungen hervorruft (SCHITTENHELM, WEINHARD, LESNÉ, RICHET). In den letzten Jahren jedoch ist das Ei wieder etwas mehr in Aufnahme gekommen, namentlich in der Rachitistherapie, in der vor allem das Eigelb angewandt worden ist (HESS, JUNDELL). KLINKE empfiehlt Ei bzw. Eigelb zusammen mit Kalziumsalzen für die Behandlung der Spasmophilie. WERNSTEDT gibt an, Mehl-Malzextrakt-Eisuppe zu demselben Zweck schon früher angewandt zu haben. Gleichzeitig ist festgestellt worden, dass die besonders bei den Tieren beobachteten anaphylaktischen Symptome bei den Säuglingen selten auftreten (SLAVIK). YLPPÖ hat jungen Säuglingen monatelang Eier als Zusatznahrung gegeben, ohne dabei schädliche Wirkungen zu beobachten. Nach MORO werden die anaphylaktischen Erscheinungen nur von Eiweiss hervorgerufen. Die Anwendung des Eies als Nahrung für Säuglinge und Kleinkinder scheint mithin von neuem grössere Bedeutung zu gewinnen.

Trotz der Zunahme des Eiweissgebrauchs ist die Vorstellung von der Schädlichkeit des Eiweisses doch nicht ganz von der Bildfläche verschwunden, sondern tritt immer wieder und in neuem Zusammenhang hervor und wird zum Gegenstand der Untersuchung gemacht. Um dies zu konstatieren, brauchen wir nur hinzuweisen auf BENJAMIN'S Gedanken von der Möglichkeit einer intermediären Störung durch ein Übermass von Eiweiss sowie auf MORO'S Aminlehre in der Pathogenese der Intoxikation oder auf die vor kurzem erschienenen Untersuchungen von SCHIFF, BAYER und KRAMÁR, nach denen eine Toxikose bei Kindern und Tieren nur entsteht, wenn bei akuter Wasserverarmung des Körpers eine eiweissreiche Nahrung verabreicht wird.

Wie oben erwähnt, lehrt die klinische Erfahrung, dass man das Ei in vielen Fällen in der Behandlung von Ernährungsstörungen als Ersatzmittel für Kasein mit Erfolg anwenden kann. Darum erscheint es angebracht, die Wirkung und Bedeutung dieser beiden Nährstoffe, des Eies und des Kaseins, für den Säuglingsorganismus neben der klinischen Beobachtung durch genauere experimentelle Untersuchungen zu erforschen. Da die darmreizende Wirkung der Säuren, die durch die Bakterientätigkeit aus den Kohlenhydraten entstehen, nach der am allgemeinsten herrschenden Auffassung immer noch als die nächste Ursache der Darmstörungen zu betrachten ist und die Intensität der darmberuhigenden Wirkung des Eiweisses vor allem danach beurteilt werden muss, wie dasselbe imstande ist, die Wirkung dieser Säuren zurückzuhalten, so ist der Einfluss des Eiweisses, mag es sich um Kasein oder um eiweissreiches Hühnerei handeln, auf die Azidität des Stuhles bei der Beurteilung der Wirkung des Eiweisses auf die Darmtätigkeit des Säuglings von Bedeutung. Die Wirkung der Nahrung auf den Säugling kommt aber nicht bloss in den von dieser verursachten Veränderungen hinsichtlich des Stuhles, sondern auch hinsichtlich des ganzen intermediären Stoffwechsels zum Ausdruck. Leider können wir diese noch unvollkommener als die Veränderungen im Darmkanal verfolgen. Eine Beleuchtung dieser vorläufig dunklen Vorgänge des intermediären Stoffwechsels ist jedoch von der Aziditätsuntersuchung des Harnes zu erwarten, da diese in ihrer Weise zu erkennen gibt, in welchem Grade der Körper die Fähigkeit besitzt, in ihn gelangte oder in ihm selbst entstandene Säuren zu zersetzen und zu neutralisieren.

Im folgenden habe ich mir die Aufgabe gestellt, Klarheit darüber zu gewinnen, in wieweit es durch Fäzes- und Harnaziditätsuntersuchungen möglich ist, die Wirkung des Kaseins und des Eies auf den Organismus des gesunden Säuglings, näher bestimmt auf dessen Säurebasengleichgewicht zu beleuchten, und in welcher Weise sich die Wirkungen der genannten Nährstoffe in dieser Hinsicht voneinander unterscheiden.

Geschichtliches.

A. Harnazidität.

Zweck und Ziele der Harnaziditätsuntersuchung sind so eng mit der Azidoseforschung in deren ganzem Umfang verknüpft, dass die letztere in diesem Zusammenhang berührt werden muss. Da anderseits die Entwicklung des Azidosebegriffs und der zur Bestimmung der Azidose angewandten Methoden wie auch die Feststellung der Azidose bei gewissen pathologischen oder physiologischen Zuständen miteinander Hand in Hand gegangen sind, muss auf sie alle eingegangen werden, wenn es sich um eine Aziditätsuntersuchung des Harnes handelt. Von den exzeptionellen Zuständen des Säurebasengleichgewichts sind im folgenden jedoch hauptsächlich nur die Zustände berücksichtigt, die direkt oder indirekt von der Nahrung abhängen, die die Säuglinge zu sich nehmen.

Unter Azidose verstand NAYNIN seinerzeit den Zustand, bei dem abnorme Mengen von Salzen unverbrennbarer Säuren im Blute erschienen. Schon vor ihm hatte WALTER durch seine Tierversuche festgestellt, dass sich das Ammoniak im Harn unter der Einwirkung von Säuren vermehrt, und HALLERWORDEN hatte bei Diabetikern eine ähnliche Zunahme beobachtet. I. J. 1897 bemerkte KELLER, dass es sich auch bei Säuglingen, die an chronischen Ernährungsstörungen litten, ebenso verhielt, und durch die Arbeiten KELLER's und der damaligen BRESLAUER Schule wurde der Azidosebegriff in die Erforschung der Ernährungsstörungen bei Kindern eingeführt. Von da an hat die Ammoniakmenge des Harnes und vor allem das Verhältnis des Harnammoniaks (NH_3) zu dem ausgeschiedenen

Stickstoff (N), der sog. Ammoniakkoeffizient $\left(\frac{\text{NH}_3}{\text{N}} \cdot 100\right)$, bei den Azidoseuntersuchungen der Kinder überhaupt eine wichtige Rolle gespielt. Nach KELLER bedeuteten eine gesteigerte Ammoniakmenge und ein gesteigerter Ammoniakkoeffizient, dass vermehrte Säuren im Blute kreisten, d. h. dass eine Azidose bestand und der Körper deshalb genötigt war, seine Ammoniakproduktion zu erhöhen. Nach STEINITZ war die Azidose der chronischen Magenkrankheiten bei Säuglingen eine »relative Azidose«, die von einem durch das Fett der Nahrung verursachten, durch den Darm stattfindenden Alkali-verlust herrührte. So war die direkte Bedeutung der Nahrung bei den Azidoseuntersuchungen an Säuglingen zum erstenmal dargelegt worden. LANGSTEIN und MEYER konstatierten später, dass der Ammoniakkoeffizient auch bei akuten Magenkrankheiten und beim Hungerzustand erhöht war, ohne dass sie jedoch auf Grund ihrer Beobachtung irgendwelche Schlüsse bezüglich der Azidose ziehen wollten.

Bisher war die Azidose nur nach der Ammoniakausscheidung im Harn beurteilt worden, und über den Wert des Ammoniakkoeffizienten war keine Einigkeit erzielt. Nachdem man jedoch mit Hilfe der Wasserstoffionenkonzentration gelernt hatte, die Reaktion der im Körper auftretenden Flüssigkeiten genauer zu bestimmen, hoffte man durch pH-Bestimmungen die bei den Azidosezuständen vermutete Reaktionsveränderung im Blute, der wichtigsten Flüssigkeit des Körpers, nachweisen zu können. Die ersten pH-Bestimmungen im Blute bei atrophischen und an chronischer Magenkrankheit leidenden (PFAUNDLER) sowie toxischen Säuglingen (SALGE) gaben jedoch nicht das erwünschte Resultat. Da auch bei Diabetikern keine Veränderung der pH im Blute festgestellt werden konnte, obwohl der azidotische Zustand sicher war, schien es, als ob die pH-Untersuchung des Blutes die Sache nicht vorwärtsbrächte. Das fortgesetzte Studium der Eigenschaften des Blutes und die Verfolgung der Funktion der sog. Blutregulatoren lieferten jedoch eine Erklärung für den vorerwähnten Widerspruch. Es beruhte auf dem starken Pufferungsvermögen des Blutes,

dass die pH des Blutes auch während der Azidose, d. h. auch während der Zunahme der Säuren, unverändert bleiben konnte, und zwar zunächst darum, weil sich die Atmung mit der Zunahme der H-Ionenkonzentration beschleunigte und mit der Abnahme derselben schwächer wurde, und ausserdem darum, weil die Nieren saure Produkte aus dem Blut auszuschcheiden begannen. Wenn auch das Endergebnis dies war, dass die pH des Blutes unverändert blieb, obwohl die CO_2 -Menge und der CO_2 -Druck sowie die Alkalireserve sich verminderten, konnte man dabei doch das Vorhandensein einer azidotischen Tendenz oder eine sog. kompensierte Azidose (HASSELBALCH) und desgleichen bei einer Erhöhung der entsprechenden Werte, wo die pH ebenfalls unverändert blieb, eine sog. kompensierte Alkalose feststellen.

Der Azidosebegriff hatte so einen neuen Inhalt bekommen. Er bedeutete eine Vermehrung der Säuren unbekümmert darum, ob die Säuren neutralisiert waren oder nicht (HASSELBALCH, zit. FRIEDERICHSEN). Infolge des neuen Azidosebegriffs und der neuen Untersuchungsmethoden wurde die Bedeutung des alten Ammoniakkoeffizienten in den Schatten gestellt.

Schon HASSELBALCH brachte eine von der Breslauer Schule einigermassen abweichende Ansicht über die Bedeutung des Ammoniakkoeffizienten vor. Nach ihm »kann die Grösse der Ammoniakzahl nur in Verbindung mit der aktuellen Reaktion des Harns richtig verwertet werden«, und »die reduzierte Ammoniakzahl des Harns (die Ammoniakzahl bei dem pH 5,8) ist für die Beurteilung der Alkalireserve des Blutes nicht ohne weiteres verwertbar«. Die Bedeutung des NH_3 -Koeffizienten als Indikator für pathologische Zustände wurde auch durch die Beobachtung verringert, dass das Ammoniak auch physiologisch als Neutralisator wirkte (HASSELBALCH).

Gegen die von der Breslauer Schule geltend gemachte Bedeutung des Ammoniakkoeffizienten sprechen auch andere Untersuchungen. Aus dem hohen NH_3 -Koeffizienten der Brustkinder hatte die Breslauer Schule den Schluss gezogen, dass der Stoffwechsel der Brustkinder als azidotisch zu betrachten sei. Nach den Blutuntersuchungen von YLFFÖ und FRIEDERICH-

SEN hatte es sich jedoch herausgestellt, dass dies nicht der Fall war, sondern dass der Stoffwechsel der Brustkinder eher alkalotisch war. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen sind später auch andere Forscher gelangt (STENSTRÖM, KRASEMANN, GYÖRGY, KAPPES, KRUSE). YLPPÖ hält die alkalotische Wirkung der Brustmilch geradezu für so gross, dass ihre Anwendung zugleich die Übung einer antiazidotischen Therapie bedeutet. Jedenfalls zeigten diese Untersuchungen, dass ein hoher NH_3 -Koeffizient nicht immer eine Azidose bedeutete, und sie setzten infolgedessen natürlich den Wert dieses Koeffizienten als Indikator der Azidose bedeutend herab. Es war jedoch zu bemerken, dass der absolute NH_3 -Betrag bei Brustkindern wesentlich kleiner als bei Flaschenkindern war (STENSTRÖM, HOTTINGER).

Die Höhe des Ammoniakkoeffizienten bei Brustkindern hat später KLINKE experimentell aus dem Fettreichtum der Brustmilch zu erklären versucht. In seinen Untersuchungen zeigte er, dass 1 Stunde nach einer fettreicher Mahlzeit die Kaliumsalze im Blut stark vermehrt waren zum Zeichen, dass das Fett im Stuhle reichlich Alkalien gebunden hatte. Zugleich war da das NH_3 im Harn am höchsten. STENSTRÖM hat jedoch nachgewiesen, dass auch fettfreie Brustmilch, deren Zuckergehalt erhöht ist, eine hohe Ammoniakausscheidung verursacht. LANDSBERGER macht den hohen NH_3 -Koeffizienten der Brustkinder von der Azidität des Stuhls abhängig: wenn die Fäzes sauer sind, ist dieser Koeffizient hoch, wenn sie alkalisch sind, ist er niedrig. Die aus dem sauren Darminhalt aufgesaugten Säuren bewirken in dem intermediären Stoffwechsel eine reichliche NH_3 -Bildung, die sich als hoher NH_3 -Koeffizient des Harns äussert. Trotzdem will LANDSBERGER den Einfluss der intermediären Prozesse auf das Ammoniak des Harnes nicht leugnen. Die Auffassung LANDSBERGER's erhält eine Stütze durch die Untersuchungen von PAERNAS und KLISIECKI, welche zeigen, dass der grösste Teil des Ammoniaks aus dem Darms stammt und mithin exogener Art ist. Ausserdem entsteht nach ihrer Ansicht Ammoniak auch intermediär.

Jedenfalls ist zu bemerken, dass der Ammoniakkoeffizient bei mehreren Zuständen erhöht ist, wo auch die Blutunter-

suchung das Vorhandensein einer Azidose nachweist, wie z. B. bei Intoxikation (MEYER, LANGSTEIN, SCHLOSS, STETSON), chronischen Ernährungsstörungen (KELLER), Hungerzustand (HASSELBALCH), Rachitis (GYÖRGY, BURGESS, OSMAN), bei Einfuhr von NH_4Cl und CaCl_2 (HALDANE, GYÖRGY). Ein herabgesetzter NH_3 -Koeffizient hinwieder gibt in vielen Fällen mit den Blutuntersuchungen übereinstimmend an, dass eine Alkalose bei Einwirkung von Wärme (CAJORI, CROUTER, PEMBERTON), nach mehreren Forschern auch bei verschiedenen Tetanieformen (COLLIP, BACKUS, DAVIES, HALDANE, KENNAWAY, GRANT, GOLDMAN, GYÖRGY) herrschend ist.

Wie aus dem obigen hervorgeht, kann der Ammoniakkoeffizient an sich nicht ohne weiteres als ein zuverlässiges Kriterium der Azidose gelten. Aber auch die Blutuntersuchung ist nicht unter allen Umständen ein zuverlässiger Indikator der Azidose gewesen. Die Abhängigkeit des CO_2 -Drucks des Blutes von der im Atmungszentrum herrschenden örtlichen Gewebsreaktion (WINTERSTEIN), die auf die Tätigkeit des Atmungszentrums einwirkenden Gemütsbewegungen (BECKMANN), beschleunigte Atmung, Schreien, Weinen bei der Blutprobenahme (COLLIP, BACKUS, GYÖRGY), Schlaf (VEIL), die auf das Blut einwirkenden Veränderungen der Mahlzeiten (PORGES, LEIMDORFER, MARKOWICI, STRAUB, BECKMANN, ERDT, METTENLEITER, ENDRES, VEIL), ebenso wie die Verschiedenheit der Aziditätszustände des Blutes und der Gewebe (ADLERSBERG, BEUMER, SOECKNICK, GAIZLER, HALDANE), die Momentanität der Blutveränderungen, — alle diese Umstände sind geeignet, den Wert der Blutuntersuchungen herabzusetzen, und haben andauernd dazu gezwungen, auch zur Harnuntersuchung zu greifen, da man an den Geweben selbst keine Messungen ausführen kann.

Die Harnuntersuchung dehnte sich jedoch nun auch auf anderes als bloss die Bestimmung des Ammoniakkoeffizienten aus. Es war natürlich, dass die Bestimmung der H-Ionenkonzentration des Blutes zum Nachweis der Azidität bei den Azidoseuntersuchungen auch zu pH-Bestimmungen des Harns führte. Vor allem die amerikanischen Autoren zeigten, dass

bei normaler Funktion der Nieren ein Parallelismus zwischen der Alkalireserve des Blutes und der pH des Harns zu beobachten war. Einer niedrigen Alkalireserve entsprach ein saurer Harn, normalen Blutwerten ein alkalischer Harn.

Bei der Aufklärung der Pufferungseigenschaften des Harns trat jedoch auch die Bedeutung der pH des Harns in ihrem richtigen Licht hervor, und es ergab sich, dass sich allein aus der pH des Harns keine sicheren Schlüsse auf die Azidose ziehen lassen. Während die pH im Blute und in den Geweben für die regelmässige Fortdauer der Lebensfunktionen eine wichtige Bedeutung hatte, war die Bedeutung der pH im Harn eine ganz andere. Nach FREUDENBERG ergibt sie sich »als Resultate zahlreicher exogener und endogener Prozesse, der Atmungstätigkeit, der intermediären Säurebildung, der Basenausscheidung, des Wasserangebots, der Diuresegeschwindigkeit und endlich aller Prozesse, die auf die genannten Vorgänge einwirken«. HASSELBALCH zeigte, dass die pH des Harns je nach dem Protein der Kost stieg und sank, ROBINSON, STEARNS und DANIELS konnten dagegen nicht nachweisen, dass die pH des Harns von dem Eiweiss abhängt.

Obwohl man also mit Hilfe der pH-Messungen des Harns nicht gelernt hatte, die Azidose und Alkalose von den normalen Zuständen zu unterscheiden, hatte man doch beobachtet, dass der Harn fast immer ein Sekret ist, dessen pH niedriger als die des Blutes ist (SCHADE). Das besagte, dass sich im Harn fast immer saure Stoffwechselprodukte ausschieden, die im Organismus nicht neutralisiert worden waren. Wie schon früher angedeutet, hatten also die Nieren eine wichtige regulatorische Aufgabe, indem sie das Säurebasengleichgewicht des Blutes wie auch der Gewebe bestimmten.

Das Mass der regulatorischen Arbeit der Nieren andererseits bestand in der Säuremenge, die, ohne im Körper neutralisiert zu werden, diesen durch die Nieren verliess. Zu ihrer Bestimmung hatte man früher die Titration mit NaOH bei Phenolphthalein als Indikator angewandt. Nach dem Bekanntwerden der Pufferungseigenschaften des Harns nahm MICHAELIS eine neue Methode in Gebrauch, die auf der Annahme beruhte,

dass als Puffer des Harns ausschliesslich die primären und sekundären Phosphate wirken. Durch Titration der Menge beider im Harn konnte die sich ausscheidende Säuremenge berechnet werden. Es ist jedoch zu bemerken, dass die Phosphate nicht die einzigen Puffer des Harns sind, und dass die von der erwähnten sog. »Phosphattitration« angegebene »Phosphat«menge bedeutend höher als die wirkliche Phosphatmenge ist, wie u. a. BROCK gezeigt hat. Als weitere Puffer sind namentlich die organischen Säuren in Betracht zu ziehen. Der Anteil der organischen Säuren bei der Phosphattitration beruht nicht nur auf der Menge der organischen Säuren, sondern auch auf ihrer Art, der Dissoziationskonstante der Säuren, welche bestimmt, in welchem pH-Gebiet das Pufferungsvermögen dieser Säuren am grössten ist. BROCK legte eine neue Methode zur Bestimmung des »Säureüberschusses« vor. Nach BROCK entspricht der Säureüberschuss der Menge Lauge, die man dem Harn zugeben muss, um seine aktuelle Reaktion bis auf die des Blutes herabzudrücken. Obwohl man zugeben muss, dass die BROCK'sche Methode sachlich richtiger ist, kann man der Titrationsmethode von MICHAELIS doch nicht ihre Bedeutung absprechen, und in der Tat gehen die mit ihr gewonnenen Resultate in derselben Richtung wie diejenigen BROCK's, wenn die Veränderungen quantitativ bestimmt auch nicht gleichwertig sind.

Als bald hatte es sich herausgestellt, dass auch die Titrationsazidität des Harnes als Kriterium der Azidose nur einen beschränkten Wert besass, und zwar vor allem darum, weil sie eng von der Kost abhängig war. TORRES zeigte, dass ihr Betrag von der N-Menge der Kost bedingt war, indem sie bei hohem N hoch war und umgekehrt. Die Abhängigkeit vom N wurde nach seiner Ansicht auch dadurch bewiesen, dass die Titrationsazidität, bei Fieber- und Hungerzuständen, wo die Verbrennung des endogenen Proteins gesteigert ist, erhöht war. Nach GYÖRGY waren die Schwankungen der Titrationsazidität für die Angabe des Säurebasengleichgewichts nur bei gleichbleibender Kost von Wert. HOLLO und HOWLAND-MARRIOTT (zit. GYÖRGY) zeigten, dass Salze und zwar auch alkalische die

Säurenausscheidung steigerten. Zu denselben Ergebnissen kam György, der die Titrationsazidität (A) und die Ammoniakwerte des Harns genauer studiert hat. Er beobachtete, dass eine Konzentration, obwohl sie die Titrationsazidität erhöhte, doch zugleich die Ammoniakmenge verminderte, und dass eine Verdünnung umgekehrt A verminderte und die NH_3 -Menge erhöhte. Da bei der Beurteilung des Säurebasengleichgewichts die Aufmerksamkeit sowohl auf die Gewebsneutralisation (die NH_3 -Bildung) als auf die Säureausscheidung im Harn (die Titrationsazidität) zu richten war, musste das Kriterium, das den Einfluss des Säurebasengleichgewichts auf den Harn angab, sowohl den A- als den NH_3 -Wert des Harnes enthalten. So kam György zu dem Begriff $\text{A} + \text{NH}_3$. Bei verschiedenen Kostformen und bei wechselnder Stickstoffausscheidung erlangt $\text{A} + \text{NH}_3$ nach ihm jedoch nur dann Anwendbarkeit für Vergleichszwecke, wenn man sie im prozentuellen Bruchteil der Gesamtstickstoffausscheidung ausdrückt. Diesen Quotienten $\left(\frac{\text{A} + \text{NH}_3}{\text{N}} \cdot 100 \right)$ nannte György Gesamtsäurekoeffizient. Er war unter gewöhnlichen Verhältnissen etwa 10 (NB. A ist dabei nach Michaelis bestimmt). Die niedrigeren Werte bedeuteten Alkalose, die höheren Azidose. Und György konstatierte, dass dieser Koeffizient bei zahlreichen verschiedenartigen azidotischen sowohl als alkalotischen Zuständen mit der Blutuntersuchung parallele Veränderungen zeigte. Die Veränderungen des Gesamtsäurekoeffizienten erfolgten nach ihm »entweder nach äusserer Zufuhr von sauren und basischen Valenzen oder infolge Störung des intermediären Säurebasengleichgewichtes«. Voraussetzung von allem diesem war natürlich, dass die Nieren gesund waren. György zeigte auch, wie die Wirkung der Konzentration oftmals den Widerspruch zwischen der Alkalireserve des Blutes und der pH des Harns zu erklären vermag. Auf Grund der Blutuntersuchung sind z. B. Kochsalzfeber und toxisches Fieber im Anfang beide alkalotische Zustände. Trotzdem steigt die pH des Harns im ersteren (Wirkung der Verdünnung) und sinkt im letzteren (Wirkung der Konzentration). Bei Brustkindern und Flaschenkindern wies György ungefähr

einen gleich hohen Gesamtsäurekoeffizienten nach. Und im Hinblick hierauf wie auch später auf Grund seiner Blutuntersuchungen war er der Ansicht, dass im Blute der Flaschenkinder eine Alkalose herrscht, wobei er jedoch eine gleichzeitige Gewebsazidose für möglich hält.

Auch die erweiterte Blutuntersuchung hatte jedoch ihre Mängel. Einer der wichtigsten war ohne Zweifel der, dass man nicht nachweisen konnte, von welcher Art die im Harn ausgeschiedenen organischen Säuren waren und wieviel von ihnen ausgeschieden wurde. Der Nachweis der organischen Säuren wäre jedoch vor allem darum von Wichtigkeit gewesen, weil gerade sie durch den im Körper stattfindenden verlangsamten Stoffwechsel und die mangelhafte Verbrennung hervorgerufene Zwischenprodukte waren und die azidotischen Zustände verursachten (ABDERHALDEN, WERTHEIMER, FREUDENBERG). Die Sache wurde in bedeutendem Grade aufgeklärt durch die von VAN SLYKE-PALMER vorgeführte Methode, mit deren Hilfe die Quantität der organischen Säuren im Harn bestimmt werden konnte.

Mit dieser Methode konstatierte HOTTINGER, dass die organischen Säuren beim Hungerzustand, bei Fieber und bei rachitischen Kindern zugenommen, nach 24-stündigem Fasten dagegen abgenommen hatten. Nach ihm stammte der grösste Teil dieser Säuren unter normalen Verhältnissen aus dem intermediären Stoffwechsel und folgte im allgemeinen der N-Ausscheidung, obwohl diese kein Mass für dieselben darstellte. Teilweise zu denselben Resultaten kamen auch andere Forscher.

Nach LANDSBERGER wirkt das Alter des Kindes nicht auf die Menge der organischen Säuren ein.

Was dann im besondern die Wirkung der Nahrung als Ursache der erwähnten Säuren im Harn betrifft, ist die Bedeutung N-reicher Nährstoffe als ausserordentlich wichtig erkannt worden, und mehrere Forscher sind der Ansicht gewesen, dass das beim Stoffwechsel zerfallende Eiweiss ausschliesslich oder jedenfalls zum wichtigsten Teil die organischen Säuren hervorruft. GOIFFON setzt, wiewohl zögernd, bei Erwachsenen die N-Ausscheidung und die O.S.-Menge miteinander in Ver-

bindung. LANDSBERGER zeigt, dass die oben erwähnten Werte auch bei Säuglingen miteinander zusammenhängen, nimmt aber doch in bezug auf den Eiweissursprung der organischen Säuren einen zweifelnden Standpunkt ein. HOTTINGER konstatiert, dass sich die organischen Säuren bei älteren Säuglingen nicht mit der Erhöhung der Stickstoffmenge vermehren, wohl aber bei jüngeren. Gewisse Bedenken hegt auch BUDDE. BROCK, der diese Fragen am ausführlichsten behandelt hat, hält den Eiweissursprung der organischen Säuren für sicher. Diese sind nach ihm »ein der völligen Oxydation entgangener Bruchteil des Eiweissmoleküls«. Zugleich zeigt er jedoch, dass die O.S.-Menge nicht in demselben Verhältnis wie das N steigt, weshalb der O.S.-Koeffizient $\left(\frac{\text{O.S.}}{\text{N}} \cdot 100\right)$ sinkt, wenn N zunimmt. Dies

erklärt er daraus, dass bei den organischen Säuren ein endogener und ein exogener Teil zu unterscheiden sind, von denen der erstere, während das beim Stoffwechsel zerfallende N wechselt, ungefähr der gleiche bleibt und auf der konstanten Menge der beim Zerfall des eigenen Eiweisses des Körpers entstandenen Säuren beruht, der letztere, kleinere Teil aber, weil von der Nahrung abhängig, mit der Grösse des Nahrungs-N variiert. Der exogene Teil ist nach BROCK im Vergleich zu dem zerfallenden N kleiner als der endogene.

Die Entwicklung der Aziditätsforschung, zu der ich im vorliegenden die Untersuchung der Reaktion des Harns und der auf die Reaktion einwirkenden Harnbestandteile gerechnet habe, hat mancherlei Wandlungen durchgemacht, und die Bedeutung mehrerer als Kriterium der Azidose betrachteten Harnwerte hat sich später als weniger zuverlässig erwiesen. Doch darf man sich in den Hauptzügen der Ansicht von GALLWITZER-MEIER anschliessen, dass »die regulatorische Nierentätigkeit sich stets als ausserordentlich empfindlicher Indikator für alle Störungen im Säurebasengleichgewicht des Blutes erwies«, und dass »Schlüsse, die aus der Harnzusammensetzung auf die Aciditätsverhältnisse im Blut gezogen wurden, durch die späteren Blutuntersuchungen meist bestätigt worden sind und ihnen zum Teil den Weg gewiesen haben«.

Darum kann man auch bei der Untersuchung des Einflusses der Nahrungsmittel auf das Säurebasengleichgewicht zu der Aziditätsuntersuchung des Blutes greifen, und diese hat neben der Blutuntersuchung sogar gewisse Vorteile, auf die ich später noch zurückkommen werde.

B. Stuhlazidität.

Bei der Untersuchung des Stuhles des Säuglings für diagnostische, therapeutische oder prognostische Zwecke ist die Aufmerksamkeit schon lange auf die Azidität des Stuhles gerichtet gewesen, wie EITEL in seiner geschichtlichen Übersicht über die Reaktion der Fäzes zeigt. Die Ansichten über die Bedeutung der Reaktion sind jedoch sehr geteilt gewesen, und während die einen die Bestimmung der Reaktion als sehr wichtig und aufschlussreich betrachtet haben (BIEDERT, SELTER, J. MÜLLER, HECHT, E. MÜLLER), haben andere sie als wertlos oder ihren Wert als beschränkt angesehen (SCHLOSSMANN, CZERNY-KELLER, SCHMIDT-STRASSBURGER). Die Verschiedenheit der Meinungen erklärt sich ohne Zweifel teils aus der Beschaffenheit der Sache, den Deutungsschwierigkeiten der Reaktion des Stuhles, teils auch daraus, dass die zur Bestimmung der Reaktion angewandten Methoden bis in letzte Zeit mangelhaft und ungenau gewesen sind. Ohne genauer über die früher angewandten Untersuchungsmethoden zu berichten, kann man sagen, dass die Aziditätsuntersuchung des Stuhls vor allem in ein neues Stadium eingetreten ist, nachdem ein völlig zuverlässiges und exaktes Verfahren, die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration des Stuhls, in Anwendung gekommen ist und die Beziehungen zwischen der pH und dem Pufferungsvermögen der Fäzes zum Gegenstand des Studiums geworden sind.

Beim Fortschreiten der Aziditätsuntersuchung des Stuhls was es klar geworden, dass man, bevor die pH-Bestimmungen des Stuhls zu klinischen Zwecken benutzt werden konnten, soweit wie möglich einerseits die Bedeutung der pH des Darm-

inhalts für die Motilität des Darms und die im Darme stattfindenden Prozesse kennen und anderseits über alle die Faktoren im Klaren sein musste, die auf die Höhe der pH des Stuhls einwirken konnten, mit der Tatsache vor Augen, dass die pH des Stuhls nur ein Endergebnis war, das an sich kein Bild von der wechselnden Reaktion des Darmkanals gibt.

Man erkannte, dass die pH des Darminhalts darum von grosser Wichtigkeit für alle Darmprozesse war, weil die Tätigkeit der Darmfermente in entscheidender Weise von der Wasserstoffionenkonzentration abhängig war (SÖRENSEN). Und nach ADAM genügt die Reaktion unter bestimmten Bedingungen, um eine Art der Darmbakterien durch eine andere zu verdrängen. Von der Ferment- und Bakterientätigkeit hing es wiederum nahe ab, wie sich ein Nahrungsmittel zersetzen konnte, und wie die Wand des Darmes imstande war, die Nahrung zu resorbieren. Aber die pH gab nicht nur den Dissoziationsgrad der H- und OH-Ionen an, auf ihrer Höhe beruhte auch in bemerkenswertem Grade die Dissoziation und Resorption der anderen Ionen, wie z. B. der Kalzium- und Phosphationen, von deren Dissoziation wiederum die Tätigkeit der Fermente und die Motilität des Darmes abhängig sein können.

Was anderseits die auf die pH des Stuhls wirkenden Faktoren anlangt, sind sie in den letzten Jahren Gegenstand lebhaften Studiums gewesen, und in der Aufhellung der Frage sind mehrere bemerkenswerte Fortschritte gemacht worden.

Je nach der Beschaffenheit der Nahrung war die Bakterienflora im Darme wechselnd (MORO). Die Art der Bakterien war hinwieder sowohl bei physiologischen als pathologischen Zuständen von grosser Bedeutung, weil die Darmbakterien wirkungsfähige biochemische Kräfte besaßen, deren Effekt sich auf alle organische wie unorganische Bestandteile des Darminhalts erstreckte (BESSAU). Mit Hilfe des Bakterienstammes und der Bakterienmenge sowie der von den Bakterien verursachten Zerfallsprodukte konnte man die Wirkung der Nährstoffe, besonders des Eiweisses und des Kohlenhydrats auf die Reaktion des Darms und des Stuhls erklären. Am wichtigsten waren die von den Bakterien im Darme hervorgerufenen Pro-

zesse, die bei der Gärung der Kohlenhydrate und bei der Fäulnis der Eiweissstoffe entstanden (ESCHERICH). Bei der Gärung entstehen reichlich saure Produkte, und die Reaktion des Nährmediums wird deshalb stets sauer. Bei der Fäulnis überwiegen dagegen die alkalischen Produkte, und die Reaktion wird deshalb alkalisch (BESSAU).

Die klinische Erfahrung, dass das Eiweiss günstig auf die durch übermässige Gärung verursachten Darmstörungen einwirkt (FINKELSTEIN, MEYER, BAHRDT, BEIFELD), schien nach ESCHERICH dadurch eine natürliche Erklärung zu erhalten, dass die durch das Eiweiss hervorgerufene gesteigerte Fäulnis der Gärung entgegengesetzt war und dadurch die Wirkung der Säuren aufhob. Doch schien dieser Erklärung die Beobachtung in vitro von KAYSER zu widersprechen, dass Eiweiss und Pepton die Milchsäuregärung erhöhten, und die von BLÜHDORN konstatierte Tatsache, dass das Eiweiss die Gärungsfähigkeit mehr steigerte als der Zucker. Später stellte RÜHLE fest, dass der Nahrung in vitro zugesetztes Eiweiss bei Gleichbleiben der Kohlenhydrate die entstehenden Gärungssäuren vermehrte. Und anderseits zeigten BLÜHDORN und WOLFF sowie auch RÜHLE bei Gärungsversuchen mit Stuhlfiltraten, dass ein Kohlenhydratzusatz bei unverändertem Eiweiss die Gärung nicht steigerte.

Auf Grund der zuletzt erwähnten Arbeiten hätte man glauben können, dass das Eiweiss ein Sinken der pH des Stuhls verursache. Dies ist jedoch gewöhnlich nicht der Fall. Im Gegenteil haben z. B. YLPPÖ und EITEL gezeigt, dass der von eiweissarmer Brustmilch hervorgerufene Stuhl im allgemeinen sauer, der von eiweissreicher Flaschenmilch hervorgerufene alkalisch ist. Ebenso sind die Buttermilchfäzes alkalisch (EITEL, FREUDENBERG, HELLER) und die Malzsuppenfäzes wieder sauer (EITEL). Auf dasselbe Verhalten deuten die Untersuchungen von BROWN und TISDALL über die Abhängigkeit der pH des Säuglingsstuhles von der Nahrungszusammensetzung. Die durch einen blossen Eiweisszusatz verursachte pH-Veränderung hängt nach FREUDENBERG und HELLER vorzugsweise davon ab, ob es sich um eine Eiweisskalziumverbindung (Laroson, Plasmon) oder um ein reines Eiweisspräparat (Kuhkaseinsäure, Albulactin)

handelt. Im ersteren Fall steigt die pH, im letzteren sinkt sie, von Ausnahmen abgesehen. FREUDENBERG und HELLER, die ihre Versuche mit Brustmilchkindern ausgeführt hatten, kamen zu dem Schluss, dass die die pH erhöhende Wirkung des Eiweisskalziums als Resultat der wesentlich verstärkten und keine Säure bildenden bruststuhlfremden Flora zu erklären sei — ein Gedanke, den schon früher, obwohl in unsicherer Fassung, BAHRDT und BEIFELD ausgesprochen hatten. Nach EITEL wurde die pH des Stuhls durch die Phosphate bestimmt, und zu diesem Schlusse führte ihn die schon von YLPPÖ gemachte Beobachtung, dass Austreiben der flüchtigen Fettsäuren durch Kochen die pH der Fäzes nur wenig veränderte, weshalb die Bedeutung dieser Säuren als auf die pH einwirkender Faktor nicht hoch eingeschätzt werden konnte. FREUDENBERG und HELLER hoben jedoch hervor, dass, da gerade die Nährstoffe, die eine reichliche Gärung hervorriefen (Frauenmilch, Malzsuppe, Milchzucker, Lösungen von gebranntem Rohrzucker), zugleich das Resultat stark saure Stühle ergaben, den Gärungssäuren für die pH Wert beigemessen werden musste. Und sie fanden die Erklärung für diese scheinbaren Widersprüche in den Pufferungseigenschaften des Stuhles. Als Puffer des Stuhles wirkten nach ihnen die freien und die gebundenen Fettsäuren der Fäzes, die Phosphate und Karbonate, das Eiweiss und dessen Abbauprodukte und ausserdem die schwach dissoziierten organischen Säuren selbst. Innerhalb bestimmter Grenzen wirkte weder die Zufügung noch die Entfernung von weiteren schwachen Säuren erheblich auf die pH in diesem stark gepufferten Medium ein. Nichtsdestoweniger ist die Bestimmung der pH bemerkenswert und für die Kenntnis der Menge der Gärungssäuren von Wichtigkeit. Die genannten Forscher zeigten denn auch, dass gerade in dem pH-Bereich, in dem die dyspeptischen Erscheinungen auftraten (etwa pH 5,0), schon eine kleine pH-Verschiebung grosse Veränderungen in der Menge der freien, flüchtigen Säuren verursachte und daher einen starken Darmreiz bedeutete. In diesem Zusammenhang sei bemerkt, dass die neueste Forschung den Säurekationen keine Bedeutung für die Reizung des Darmes zuschreibt, dagegen aber den Anionen.

So ist CATEL der Ansicht, dass *Natrium aceticum* die Stärke der Peristaltik des Tierdarmes vermehrt, *Natrium lacticum* vermindert.

Die Einwirkung der Pufferungseigenschaften des Stuhles auf die pH und den Betrag der Gärungssäuren haben SCHEER und MÜLLER näher studiert und festgestellt, wie eine zunehmende Pufferung, mag sie durch Eiweiss oder z. B. nur durch Phosphate verursacht sein, den in vitro durch den Colibazillus veranlassten Zuckerverbrauch steigert. Die die Säurebildung des Eiweiss fördernde Pufferwirkung beruht nach ihnen darauf, dass die von dem Eiweiss verursachte stärkere Pufferung die von den Säuren hervorgerufene pH-Senkung und die Erreichung der Endazidität, bei der die Gärung unmöglich wird, verlangsamt. Der Colibazillus zersetzt sowohl Kohlenhydrate als Eiweiss, aber solange nur die ersteren vorhanden sind, vorzugsweise nur diese, und erst parallel mit dem Sinken der Azidität und des Zuckergehalts greift ein Eiweisszerfall Platz (SCHIFF, KOCHMANN). Auch ist zu beachten, dass das »*Bacterium coli* in seinen Funktionen gehemmt wird, wenn es seinen Bedarf aus höheren Eiweisskörpern decken muss» (ADAM).

Aus dem Obigen ergibt sich, dass die pH des Stuhls in bemerkenswerter Weise von dem Quotient $\frac{\text{Gärssubstrat}}{\text{Pufferungsvermögen}}$ (SCHEER, MÜLLER) abhängt. Zur Bestimmung des Pufferungsvermögens wenden die letztgenannten Forscher den sog. Pufferindex an, der nach MÜLLER bezeichnet »die Säure respektive Basenmenge, die eine Lösung von bestimmter Azidität p zur Erreichung einer definierten anderen Azidität p' verbraucht«. Die Pufferstärke ist nach SCHEER und MÜLLER von der Puffermenge der Nahrung und von der Dauer des Darmaufenthalts der Nahrung abhängig.

Schon EITEL hatte konstatiert, dass bei Brustkindern die Obstipations- und Hungerstühle nicht so sauer wie die normalen Fäzes waren. Er erklärte dies daraus, dass bei längerem Darmaufenthalt der Fäzes als gewöhnlich zugleich mehr Wasser und Salze (Phosphate) resorbiert werden; und die letzteren bestimmen, wie schon früher gezeigt wurde, nach der Ansicht

EITEL's die pH des Stuhls. Die Wirkung spärlicherer Stühle, d. h. langsamerer Darmmotilität auf die pH des Stuhls ist jedoch nicht annähernd so einfach. SCHEER und MÜLLER, die bei ihren Versuchen in vitro konstatiert hatten, dass die pH vor allem von dem Quotienten $\frac{\text{Gärssubstrat}}{\text{Pufferungsvermögen}}$ abhängt,

sind sich völlig im Klaren darüber, wie die im Darne herrschenden Verhältnisse, besonders die Resorption, die Sekretion, die fermentativen Abbauprozesse und schliesslich die Peristaltik in bedeutendem Grade dazu beitragen können, dass der Quotient

$\frac{\text{Gärssubstrat}}{\text{Pufferungsvermögen}}$ bei derselben Nahrung in den unteren Teilen des Darmes, von deren Verhalten die pH des Stuhls schliesslich abhängt, doch nicht die gleiche ist. Wenn die Nahrung in die unteren Teile des Dünndarms gelangt, ist schon ein Teil davon resorbiert. Die Menge der resorbierten Kohlenhydrate hängt in hohem Grade von der Art der Kohlenhydrate und der Menge der dadurch bedingten Gärsubstanz ab. Die Darmflüssigkeit wirkt sowohl durch ihre Azidität als durch ihre Pufferungseigenschaften auf die Gärung ein. Sie befördert sie durch ihre Alkalität und erhöht zugleich den Eiweissgehalt und den Salzgehalt sowie dadurch auch die Pufferung der Fäzes. Nach SCHEER und MÜLLER werden die Pufferstoffe andererseits durch die fermentativen Prozesse und die Resorption vermindert.

Wenn man zu all dem oben Gesagten noch die Schwankungen der Peristaltik in Betracht zieht: wie eine kräftige Peristaltik eine Verminderung der Resorption und der Darmausscheidung und eine Zunahme der gärungsfähigen Stoffe verursacht, und wie eine schwache Peristaltik ganz entgegengesetzt wirkt, so ist es klar, dass die Nahrung in sehr verschiedenem Zustand in den unteren Teil des Dünndarms, wo die eigentliche bakterielle Gärung beginnt, gelangen und sich gemäss den weiter oben erwähnten Gesetzen entwickeln kann. Und sogar noch im Dickdarm ist namentlich die Stärke der Peristaltik von Wichtigkeit, denn von ihr hängt es ab, wie weit die Kohlenhydratgärung fortzuschreiten vermag, und ob der Eiweissabbau schon zu einem bemerkenswerteren Anfang

kommt, bevor der Darminhalt als Fäzes aus dem Körper abgeht. Es ist zu beachten, dass »ein relativ alkalischer Stuhl meist nur ein Zeichen einer länger beendeten Gärung, ein saurer dagegen der einer noch nicht oder eben erst zu Ende gelangten Gärung ist«.

Die oben erwähnten Gesichtspunkte von SCHEER und MÜLLER, die ausserdem durch Versuche bestätigt werden, die mit die Peristaltik steigernden und herabsetzenden Medikamenten ausgeführt worden sind (DEMUTH), geben u. a. eine Erklärung für die Bedeutung der Peristaltik, wenn es gilt, die pH des Stuhls zu beurteilen. Eine langsame Peristaltik ist also aus mehreren Gründen, die oben nach Möglichkeit auseinander-gesetzt worden sind, geeignet, erhöhend, eine lebhaftere Peristaltik senkend auf die pH einzuwirken.

In diesem Zusammenhang ist es noch am Platze, die Bedeutung des Fettes für die Reaktion des Stuhls zu erwähnen. SCHLOSSMANN nimmt an, dass die Nahrung die Reaktion des Säuglingsstuhls beeinflusst je nach der Relation der in ihr enthaltenen Eiweiss- und Fettmengen. Nach BESSAU ist das Fett, obwohl es selbst nicht faulen kann, bisweilen fäulnis-fördernd, weil es die Sekretion des Darmes stark anregt. Manchmal wiederum verursacht es dyspeptische und saure Stühle, woran vielleicht die im Magen auf fermentativem Wege (HULDSCHINSKY) aus dem Fett entstehenden niederen Fettsäuren schuld sind, die bei empfindlichen Kindern Reizwirkungen entfalten. SCHIFF und KOCHMANN beobachten bei Versuchen in vitro nicht, dass aus Fett oder höheren Fettsäuren durch die Einwirkung von Bakterien niedere Fettsäuren entstehen, und konstatieren nicht, dass dieselben die Gärung erhöhen; dagegen bilden sich aus Glyzerin Gärungssäuren, und das Fett und die Fettsäuren erhöhen die Eiweiss-spaltung. Ferner ist nach ihnen der Anteil des Fettes vorzugsweise indirekter Art, m. a. W. das Bakterienwachstum steigernd.

Aus dem Obigen ist zu ersehen, auf wie vielerlei Weise die Nahrung und ihre Veränderungen mehr oder weniger direkt auf die pH des Stuhles einwirken.

Kindermaterial und Methodik.

A. Das Kindermaterial.

Beim Studium der Wirkung von Kasein und Ei auf die Azidität des Harns und des Stuhls ist es von ausserordentlich grosser Wichtigkeit, dass die zu den Untersuchungen verwendeten Kinder möglichst völlig gesund sind. Jenachdem nämlich die Untersuchungen an in bezug auf die Konstitution unnormalen oder kranken Kindern ausgeführt werden, müssen bei der Beurteilung der Resultate neue, auf das Endergebnis einwirkende Umstände berücksichtigt werden, und um so schwieriger gestaltet sich die Beurteilung der Wirkung des zu untersuchenden Nährstoffes allein. Bekanntlich ist es jedoch recht schwierig, namentlich in Krankenhäusern völlig gesunde und normal entwickelte Kinder zur Benutzung zu erhalten. Die Möglichkeiten werden noch mehr eingeschränkt, da für die leichtere Aufsammlung des Harns nur Knaben in Frage kommen können. Bedenkt man ausserdem, dass auch gesunde Kinder in den Kinderanstalten, besonders in engen Räumen, leicht von kleinen Infektionen gestört werden, so ist es keine leichte Sache, von diesen Nebeneinflüssen freie, *lange Zeiträume umfassende Versuchsreihen* anzuordnen.

Für die vorliegende Untersuchung standen im ganzen 10 Kinder zur Verfügung, die teils in dem Kinderkrankenhaus der Universität Helsinki, teils in der Kinderpflegeanstalt »Lastenlinna», gleichfalls in Helsinki, behandelt wurden. Von diesen 10 gelang es 7 soweit frei von Infektion und anderen Störungen zu halten, dass aus den mit ihnen gewonnenen Resultaten im folgenden Schlussfolgerungen gezogen werden konnten. Das Alter der erwähnten Kinder variierte zu Beginn der

Untersuchungen zwischen 2 und 9 Monaten, und zwar in dieser Weise:

1	2 Monate
1	5 "
2	6 "
1	7 "
1	8 "
1	9 "

Brustkinder konnten leider nicht für die Untersuchungen erhalten werden, so wünschenswert es auch gewesen wäre. Über die Anamnese und den Status praesens jedes Kindes zu Beginn der Untersuchung wie auch über das Befinden des Kindes während der Untersuchung wird in den Berichten der einzelnen Fälle Genaueres angegeben.

B. Die Nahrung der Kinder.

Die Kinder bekamen täglich fünf Mahlzeiten. Ausser der Nahrung wurde ihnen keine weitere Flüssigkeit gegeben. Für jedes Kind wurde mit Rücksicht auf Alter und Kalorienmenge eine Grundnahrung angeordnet, die in sämtlichen Fällen schon längere Zeit vor dem Anfang der Versuchsreihe verabreicht wurde, damit der Organismus zu Beginn der Untersuchung vollständig daran gewöhnt war. Die Kalorienmenge der Nahrung betrug bei Beginn der Untersuchungsreihe im Fall V 93 Kal. pro kg Körpergewicht, in den übrigen Fällen 103 Kal. oder mehr. Die grösste Kalorienmenge war 112 Kal. (Fall II). Nach FINKELSTEIN ist der Erhaltungsbedarf im ersten Vierteljahr bei etwa 80 Kal., im ersten Halbjahr bei etwa 70 Kal. gelegen. In den auf längere Zeit geplanten Untersuchungsreihen hat die Grundnahrung schon zu Beginn der Reihe einen höheren Kaloriengehalt gehabt, um die Nahrungsmenge nicht später steigern zu müssen. Aus dem regelmässigen Steigen des Gewichts in den einzelnen Reihen zu schliessen, ist die Menge der Kalorien hinreichend gewesen. Nur im Fall I ist das Gewicht stehen geblieben. Die Anzahl der Kalorien in

den einzelnen Nahrungsreihen geht aus den beigegeführten Tabellen hervor. Die Kalorienmenge pro kg Körpergewicht ist auf Grundlage des Gewichts am ersten Tag der Reihe berechnet. Die Anzahl der Kalorien für 1 kg Kasein ist auf Grund der angegebenen Analyse auf 3244 Kal. angesetzt. Für 1 kg Milch sind 650 Kal. gerechnet. Die Kalorienwerte anderer Stoffe sind KÖNIG's Tabellen entnommen.

Beim Zuführen von Kasein bzw. Ei wurde in folgender Weise verfahren: in den Fällen I und II wurde gleichzeitig die Grundnahrung um ein kalorisch möglichst entsprechendes Mass verringert, im Fall I wurde eine entsprechende Menge Malzextrakt, im Fall II Butter abgezogen. In allen späteren Fällen (III—VII) ist die Menge der Grundnahrung trotz der Zusatznahrung unverändert geblieben. Die Möglichkeit eines Irrtums bei der Deutung der erhaltenen Harn- und Fäzeswerte ist bei der letzteren Anordnung geringer; die Verminderungen der Grundnahrung rufen nämlich auch leicht Veränderungen in Harn und Fäzes hervor und machen somit die Deutung der Ergebnisse schwieriger. Wenn die Grundnahrung dagegen dieselbe bleibt, ist diese Gefahr nicht so gross, wenn auch die Kalorienmenge durch Ei und Kasein steigt, da die Korrelation der verschiedenen Nahrungsstoffe sich nicht in demselben Masse ändert wie im ersteren Fall. Dagegen kann die Konzentrationswirkung der Nahrung in Betracht kommen.

Das gebrauchte Kasein war im Laboratorium der Butterausfuhrgenossenschaft Valio hergestelltes Labkasein, welches nach der angegebenen Analyse aus folgenden Substanzen zusammengesetzt war:

Kasein	79,0 %
Wasser	11,0 %
Fett	0,05 %
Asche	8,45 %
Säuregehalt	2,07 %

Bei dem Labkasein ist der Säuregehalt geringer und der Aschegehalt grösser als bei dem sog. Säurekasein. Wenigstens die letztere Eigenschaft ist nach ASAL-FALK auf den Kalzium-

gehalt des durch Labwirkung entstandenen Parakaseins zurückzuführen. Da das Labkasein wegen dieser Eigenschaften diejenige Kaseinart ist, welche von diesen beiden bei der Ausübung der Kaseintherapie infolge ihrer vorteilhafteren Wirkung auf den Darm am besten anzuwenden ist (FREUDENBERG) und die dem in der ursprünglichen Finkelsteinschen Eiweissmilch enthaltenen Kasein entspricht, habe ich dasselbe ausschliesslich angewandt. Ausserdem hat es den Vorteil, dass es sich leichter als das Säurekasein mit der Milch gleichmässig vermischt.

Bei der Untersuchung der Wirkung des Eies wurde sowohl natives Ei als solches wie auch daraus durch Trocknen hergestelltes Eipulver und ausserdem Eigelb gebraucht.

Nach HAMMARSTEN enthalten 1 000 Teile Ei (ohne Schalen):

Wasser	756 Teile
Eiweiss- und Extraktivstoffe	122 „
Fett	107 „
Kohlenhydrate	5 „
Asche	10 „

50 g Ei entsprechen etwa 12 g Eipulver, das nach der angegebenen Analyse enthält:

Wasser	6,0 %
Eiweissstoffe	48,0 %
Fett	35,0 %
Asche	3,2 %
Extraktivstoffe (stickstofffreie)	7,4 %

Nach HAMMARSTEN enthalten 1000 Teile Eigelb:

Wasser	520 Teile
Eiweiss- und Extraktivstoffe	160 „
Fett	307 „
Asche	13 „

50 g Ei enthalten etwa 18 g Eiweiss.

Was die Dauer und die gegenseitige Anordnung der Grund- und Zusatznahrungsperioden betrifft, sind die verschiedenen Fälle etwas abweichend angeordnet. - Zu Beginn der Untersuchungsreihe war das Kind immer ein paar Tage auf

die schon vor der Reihe zugeführte Grundnahrung gesetzt, damit man eine Vorstellung von den Ausscheidungsverhältnissen des Harns gewinnen konnte. Dann folgte eine Zusatznahrungsperiode, mindestens fünf Tage, in den Fällen IV—VII regelmässig sechs Tage. Hiernach kam wieder eine Grundnahrungsperiode, ausser im Fall II, wo auf die Eiperiode unmittelbar die Kaseinperiode folgte. Das Verfahren des Falles II wurde in den übrigen Untersuchungsreihen nicht angewandt, weil es bei dieser Anordnung möglich schien, dass die vorhergehende Eiperiode auch noch auf die Ergebnisse der Kaseinperiode einwirkte. Die Dauer der Zusatznahrungsperioden ist immer wenigstens während der erwähnten fünf Tage auch in den Fällen unverändert gewesen, wo mehrere solche an dieselbe Reihe angeschlossen wurden.

Im Fall II wurden die Veränderungen des Harns nicht sofort vom Tage des Nahrungswechsels an verfolgt, sondern erst einige Tage, nachdem sich das Kind an die von ihm verzehrte Nahrung gewöhnt hatte.

C. Das Verhalten der Kinder. — Die Anordnung der Versuche.

Für die Aufsammlung des Harns waren die Kinder in eine BENDIX-FINKELSTEINSche »Schwebe« gehängt, in der sie, um sich an das Stilliegen zu gewöhnen, schon einige Tage vor dem Anfang der Versuche sein mussten. In der Schwebe wurde der Harn durch einen am Penis befestigten Schlauch in eine neben dem Bett befindliche, mit einem Kork versehene Flasche geleitet, mit der der Gummischlauch mittels einer durch den Kork gehenden Glasröhre verbunden war. Vor Beginn des Versuchstags wurden Flasche und Schlauch in Wasser gekocht, in die Flasche 3 cm³ Chloroform und einige Thymolkristalle getan und die Flasche nach dem Abschluss des Versuchstags zur Aufbewahrung in den Eisschrank gestellt, während gleichzeitig eine neue Flasche und ein neuer Schlauch in Gebrauch genommen wurden. Auf diese Weise kamen die Zersetzungsprozesse nicht in Gang. Bei der Kontrolle blieb die pH mehrere Tage unverändert.

Zu den Untersuchungen wurde die Harnmenge eines ganzen Tages benutzt, und in einigen Fällen wurde der Harn zweier aufeinanderfolgenden Tage zusammengekommen. Der Versuchstag dauerte von 8 bis 8 Uhr morgens, und das in den Tabellen angegebene Datum bezeichnet den Anfang des Versuchstags. Am Morgen vor 8 Uhr bekamen die Kinder nichts zu essen.

Vom Fall IV an umfasste die Arbeit ausser der Aziditätsuntersuchung des Harns auch eine pH-Bestimmung der Fäzes. Neben der ersten Mahlzeit einer neuen Nahrungsperiode wurden dem Kind eine kleine Menge Tierkohle gegeben, damit sich der von der neuen Nahrung verursachte erste Stuhl früher absonderte. Von jedem Stuhl wurde in eine Petrischale eine Probe entnommen, die im Eisschrank aufbewahrt und möglichst schnell untersucht wurde.

Eine Messung des Gewichts wurde in den Fällen IV—VII am Morgen vor dem Essen jeden Tag, in den Fällen I—III zweimal in der Woche vorgenommen, wobei das Gewicht der zwischenliegenden Tage durch gleichmässige Verteilung der Gewichtszunahme oder -abnahme auf die vergangenen Tage erhalten wurde.

Die Temperatur des Zimmers war 18—20° C ausser im Fall IV, worüber später besonders. Die Temperatur des Kindes wurde zweimal täglich, um 7 Uhr morgens und um 5 Uhr nachmittags per rectum gemessen.

Anfangs schien es unmöglich, eine langandauernde Versuchsreihe anzuordnen. Die Kinder bekamen leicht Fieber, Schnupfen und Husten, und die Reihe musste abgebrochen werden. Als mir dann später ein gut isoliertes Zimmer für die Untersuchungskinder zur Verfügung stand, hatte ich besseren Erfolg. Die Schwebel selbst wirkte nicht nachteilig. Nachdem sich die Kinder an dieselbe gewöhnt hatten, fühlten sie sich ausnahmslos wohl darin. In den Fällen VI—VII lag das Kind lange Zeit ununterbrochen in der Schwebel, im Fall VI sogar 43 Tage, ohne dass an dem Kinde nachteilige Wirkungen beobachtet werden konnten. Lange Versuchsreihen haben den Vorteil, dass man dasselbe Kind sowohl zu Ei- als auch zu Kaseinversuchen anwenden und somit die Wirkung

dieser Stoffe auf ein und denselben Organismus vergleichen kann. Ausserdem war ich aus Mangel an geeigneten Kindern auch dazu gezwungen.

a. Harnuntersuchung.

Die Harnuntersuchung wurde unmittelbar nach Verlauf des Versuchstags begonnen und mit einigen Ausnahmen an demselben Tage zu Ende geführt. Von jeder Flasche wurden die Kochprobe, Nylander und Legal gemacht, aber in keinem Falle wurden im Urin Albumin, Zucker oder Azetonkörper nachgewiesen. Für den Urin habe ich das spezifische Gewicht, ferner den Wasserstoffionenexponenten (pH), Stickstoff (N), Ammoniak (NH_3), Säureüberschuss (A), Phosphorsäure (P_2O_5) sowie die schwachen organischen Säuren (O.S.) bestimmt, und zwar nach den untenstehenden Methoden. N, NH_3 , A, O.S. sind in n/10-Lösungen angegeben, und das Ergebnis gründet sich, wie bei den Messungen von pH, auf den Durchschnittswert der Doppelanalysen. Wenn der Unterschied der Analysen eine bestimmte Fehlergrenze überschritt, wurden drei oder mehrere Bestimmungen gemacht. P_2O_5 ist in mg angegeben.

1. Spezifisches Gewicht und Volumen.

Der Harn des Versuchstages wird gewogen und bei der Bestimmung des spezifischen Gewichts die Temperatur berücksichtigt (NEUBERG). Auf Grundlage der erhaltenen Werte wird das Volumen berechnet, von dem das Chloroformvolumen (3 cm^3) abgezogen wird. Nur volle cm^3 werden mitgerechnet.

2. Wasserstoffionenexponent (pH).

Die pH des Harns wird mit MISLOWITZER's Potentiometer bestimmt, in dem an Stelle der Wasserstoffelektroden Chinhydronelektroden zur Anwendung kommen. In der Chinhydronelektrode gibt das Platin einen Potentialunterschied, der allein von der pH der Lösung abhängt. Mit Hilfe der Kalomelektrode, deren Verhältnis zur Wasserstoffelektrode bekannt ist, kann das Verhältnis der Chinhydronelektrode zur Wasserstoff-

elektrode bestimmt werden. Bei der Bestimmung der pH-Werte befolgt man genau die Weisungen MISLOWITZER'S. Durch seine schnelle und sichere Funktion hat MISLOWITZER'S Apparat die Bestimmungen von pH wesentlich erleichtert.

Die von MISLOWITZER selbst angegebenen etwaigen Fehler, die von dem hohen Eiweissgehalt oder der mehr als $1/2$ -molaren Salzkonzentration der zu untersuchenden Flüssigkeit herrühren können, sind für meine Arbeit bedeutungslos gewesen, da der Harn immer eiweissfrei war und seine Salzkonzentration das genannte Mass nicht erreichte. Die Dissoziation des Chinydrons bei Flüssigkeiten mit pH über 9,0 (MICHAELIS) hat auch keine Fehlermessungen veranlasst, da eine so hohe pH bei diesen Arbeiten nicht vorkommt.

3. Stickstoff (N).

N wird durch BANG'S Mikromethode bestimmt. Zu 1 cm^3 Harnverdünnung (1:100) wird konzentrierte Schwefelsäure und 10%-ige Kupfersulfatlösung zugesetzt und gekocht, bis Entfärbung eintritt. Das bei Kochen mit gesättigter NaOH-Lösung entweichende NH_3 wird in $n/200\text{ H}_2\text{SO}_4$ aufgefangen, zu der Lösung 4%-ige Kaliumjodat-, 5%-ige Jodkalium- und 1%-ige Stärkelösung zugesetzt und das ungebunden gebliebene H_2SO_4 mit $n/200\text{ Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung titriert. Der Endpunkt dieser mit einer Mikrobürette ausgeführten sog. Jodtitration ist sehr deutlich. Die Fehlergrenze beträgt 1 Tropfen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung oder $0,0015\text{ cm}^3\text{ n/10-Lösung}$ auf $0,01\text{ cm}^3$ Harn.

4. Ammoniak (NH_3).

NH_3 wird nach LJUNGDAHL'S Methode mit dem Mikrokjeldahl-Apparat bestimmt. In 1 cm^3 Harn wird gesättigte Ba(OH)_2 -Lösung zugesetzt. Wenn die Mischung durch die Wirkung von Wasserdampf 5 Min. gesiedet hat, hat die Entstehung von NH_3 in der Regel aufgehört. Das ausgeschiedene NH_3 wird in $n/50\text{ H}_2\text{SO}_4$ -Lösung geleitet, aus der die noch ungebundene H_2SO_4 durch $n/50\text{ NaOH-Lösung}$ mit Methylrot als Indikator titriert wird. Für die Titration wird die Mikro-

bürette angewandt. Die Fehlergrenze wird von 1 Tropfen $n/50$ -Lösung oder $0,006 \text{ cm}^3$ $n/10$ -Lösung auf 1 cm^3 Harn gebildet.

5. Säureüberschuss (A).

A wird nach Brock's Methode bestimmt. 20 cm^3 Harn wird mit 60 cm^3 destilliertem (kohlen säurehaltigem) Wasser verdünnt, um die störende Wirkung der eigenen Farbe des Harns zu beseitigen. Mit Phenolrot als Indikator wird der Lösung so viel $n/5$ NaOH-Lösung zugesetzt, dass die Farbe dieselbe ist wie bei der aus primärer und sekundärer Phosphatlösung hergestellten Kontrollösung (MICHAELIS), welcher Phenolrot zugesetzt ist und deren pH mit Hilfe des Mislowitzer'schen Apparates auf 7,4 (pH des Blutes) festgesetzt ist. Die Titration wird mit der Mikrobürette ausgeführt. Die Fehlergrenze beträgt $0,2 \text{ cm}^3$ der $n/10$ -Lösung auf 1 cm^3 Harn.

6. Die organischen Säuren (O.S.).

Die Bestimmung der organischen Säuren erfolgte nach der Methode von VAN SLYKE-PALMER. Der Harn wird mit pulverisiertem Ca(OH)_2 versetzt, und die ausgefällten Phosphate und Karbonate werden abfiltriert. In 25 cm^3 des alkalischen Filtrats fügt man Phenolphthaleinalkohollösung und $n/5$ HCl hinzu, bis zur Entfärbung (pH 8,0). Danach folgen eine Zugabe von Tropeolin 00-Lösung und nochmals $n/5$ HCl, bis die Farbe der Kontrollösung (pH 2,7) erreicht ist. Von der Menge von $n/5$ HCl, die zur Änderung der pH 8,0 des zu untersuchenden Filtrats bis pH 2,7 notwendig ist, wird $0,60 \text{ cm}^3$, d. h. die in der Probe mit destilliertem Wasser erhaltene Menge organischer Säuren abgenommen. Der übriggebliebene Rest gibt die in 25 cm^3 Harn enthaltene Bruttomenge organischer Säuren an. Die Fehlergrenze ist $0,2 \text{ cm}^3$ $n/10$ -Lösung auf 25 cm^3 Harn. In Betracht zu ziehen wäre auch der sog. Bikarbonatfehler (GAMBLE, LANDSBERGER, BROCK), der darauf zurückzuführen ist, dass bei einer höheren pH als 7 die in Alkalien gebundene Kohlensäure des Harns nicht durch Ca(OH)_2 ausgefällt wird und die erhaltenen Werte somit erhöht. Auf

die Verhinderung dieser Fehlermöglichkeit richtete ich allerdings erst zu Ende meiner Arbeit bei den Fällen V—VII meine Aufmerksamkeit, als ich von so stark alkalischem Harn nur noch einige Proben zu untersuchen hatte. Bei diesen wurde der Bikarbonatfehler dadurch beseitigt, dass das alkalische Filtrat zunächst mit Salzsäure stark angesäuert wurde, eine Zeitlang stehen blieb und dann mit $n/5$ NaOH bis zu dem Umschlagspunkt (pH 8,0) des Phenolphthaleins titriert wurde. Erst nach Entfernung der Kohlensäure wurde die Bestimmung der organischen Säuren auf gewöhnliche Weise vorgenommen.

Bei der Bestimmung der S.O. war es trotz der Kontrolllösung bisweilen schwer, den Endpunkt mit Sicherheit festzustellen. Als Grund dazu ist das Verschwinden der Farbe des Tropeolins anzusehen, dass nach PALMER von bisher unbekannten Stoffen im Harn herrührt. Zur Bestimmung des Titrationspunktes ist in diesem Falle ein elektrometrisches Verfahren, die Messung mit Mislowitzers Potentiometer, angewandt worden.

Es wurden nur die Bruttowerte der organischen Säuren ohne Kreatin-, Kreatinin-, Ammoniak- und Aminosäureabzüge angewandt.

7. Phosphorsäure (P_2O_5).

Da P_2O_5 eine grosse Bedeutung im Säurebasengleichgewicht und namentlich als einer der wichtigsten Puffer des Urins hat, ist auch das P_2O_5 im Urin und zwar nach PINCUS bestimmt worden. Zu 25 cm³ Harn wird 2,5 cm³ einer Lösung von essigsaurem Natriumazetat und dann Uranylazetatlösung zugegeben, bis die auf den Siedepunkt erhitzte Lösung zusammen mit einer frisch bereiteten Ferrozyankaliumlösung dem Flüssigkeitstropfen eine braune Farbe verleiht. 1 cm³ der angewandten Uranylazetatlösung entspricht 0,005 g P_2O_5 .

Auf Grund der gefundenen Totalwerte wurden die N-, NH_3 -, A-, O.S.-, P_2O_5 - und A + NH_3 -Werte pro kg Körpergewicht und 24 Stunden berechnet. Ebenso wurden die NH_3 -, Ges.S.- und O.S.-Koeffizienten und das Verhältnis A/ NH_3 festgestellt.

Die mehrere Tage, d. h. eine ganze Nahrungsperiode vertretenden Koeffizienten und das Verhältnis A/NH_3 wurden durch Vergleichung der zusammengerechneten Totalwerte der betreffenden Tage erhalten. Die so gewonnenen Werte sind für wichtiger anzusehen als die Durchschnitte der täglichen Koeffizienten.

b. Stuhluntersuchung.

Wasserstoffionenexponent.

Von jeder Stuhlprobe wurde ugf. 1 g genommen und in 15 cm³ destilliertes Wasser aufgelöst, die Mischung zentrifugiert und aus der mehr oder weniger trüben Flüssigkeit mit Mislowitzers Potentiometer die pH bestimmt.

Besprechung der Fälle.

Im Folgenden schliessen sich an die Darstellung für jeden Fall mehrere Tabellen an, von denen die a-Tabellen die täglichen Harnwerte sowie ausführliche Notizen über die jeweils von dem Kinde genossene Nahrung und die Kalorien- und N-Menge der letzteren angeben. Es ist indessen schwer, aus diesen Tabellen eine Vorstellung von den durch die Krankheit verursachten Veränderungen zu gewinnen. Man muss nämlich beachten, dass die Harnmenge bei dem Kind täglich wechselt, und dass die Portion eines Tages eine grössere Menge Nachtharn enthält als die eines anderen. Die Azidität des Nachtharns unterscheidet sich anderseits u. a. wegen der verminderten Empfindlichkeit des Atmungszentrums von der des Tagharns, wie die am Tage genossenen Mahlzeiten vorübergehend die Azidität des Harnes verändern. Um zuverlässige Vergleichswerte zu erhalten, muss man daher aus den Werten mehrerer Tage berechnete Mittelwerte anwenden. Mit Rücksicht auf diesen Gesichtspunkt sind denn auch die b-Tabellen ausgearbeitet worden. Es sind darin Mittelwerte mehrerer Tage benutzt, und dabei ist so verfahren, dass die höchstens drei Tage langen Perioden zusammen behandelt wurden, wogegen die mehr als drei Tage umfassenden so in zwei Teile geteilt sind, dass zu der Anfangsperiode die drei ersten, zu der übrigen Periode die anderen Tage gezählt sind. Die Anfangsperiode ist dabei als Übergangszeit betrachtet, während der sich der Organismus noch nicht an die neue Nahrung gewöhnt hat. Die während dieser Zeit erhaltenen Werte weichen auch meist von den später gefundenen ab, und erst die spätere Periode vertritt die endgültigen, bleibenden Werte der

Periode. Bei der Anstellung von Vergleichen sind denn auch nachher immer die Werte der späteren Periode angewandt worden, wenn nicht anders angegeben ist. Für die pH wurde insofern von den anderen abweichend verfahren, als beim Vergleich der Veränderungen nur die täglichen Werte, nicht die Mittelwerte durchgemustert wurden, weil die Anwendung der letzteren voraussetzen würde, dass die Harnmenge von 24 Stunden und die Pufferung während der ganzen Zeit dieselben blieben. Dies ist jedoch nicht der Fall. Eine pH-Änderung von bestimmter Grösse hat einen mit dem Wechsel der Harnmenge und der Pufferung variierenden Wert. Dieser Wert hängt ausserdem davon ab, in welchem pH-Bereich die Veränderung jeweils stattfindet.

Da die Pufferung des Stuhles bei der Arbeit nicht berücksichtigt wurde, ist die Wirkung der zu untersuchenden Stoffe auf die Pufferungsveränderungen unaufgeklärt geblieben. Nach SCHEER und MÜLLER ist die Pufferstärke jedoch von der Pufferung der Nahrung abhängig, vorausgesetzt, dass die Peristaltik unverändert bleibt. Aus diesem Grunde habe ich es ohne weiteres als wahrscheinlich betrachtet, dass in den Kasein- und Eiperioden eine Zunahme der Pufferung der Nahrung zugleich eine Steigerung des Pufferungsvermögens des Stuhles verursacht hat. In den die Reaktion des Stuhles beleuchtenden c-Tabellen sind ausser der pH die Konsistenz des Stuhles und die Entleerungszeit erwähnt, die ihrerseits auch eine Vorstellung von der Stärke der Peristaltik geben.

Fall I. Paavo L., geboren am 3. IX. 1925, Alter 7 Monate, uneheliches Kind. Über die Familie keine Angaben. Mutter Friseurin, gesund; Gravidität und Partus waren regelmässig. Gewicht des Kindes bei der Geburt 2700 g. Bei der Aufnahme in die Anstalt Lastenlinna 9 Tage alt. Hat zwei Wochen lang ausschliesslich die Brust bekommen, dann ausserdem $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$ Milch + Mehl + Zucker. Am 23. XII. hat die Brustmilch ganz aufgehört, vom 26. II. ab wurde 600 g Milch + 300 g Wasser + 100 g Malzextrakt + 25 g Weizenmehl gegeben. Gewichtszunahme regelmässig und geistige Entwicklung normal. Es sind Schnupfen und kleine Temperaturerhöhungen vorgekommen, und bisweilen ist der Leib etwas weich gewesen, doch nicht bedeutender. Während der zwei letzten Wochen Husten.

Status praesens 3. IV. 26. Gewicht 7 080 g, Länge 65 cm. Elastizität und Turgor der Haut gewöhnlich. 2 Zähne, keine rachitischen Symptome. Pirquet negativ. Reflexe gewöhnlich. Herz und Lungen gesund. Leber und Milz nicht vergrössert. Leistenbruch.

Die Versuchsreihe dauerte 12 Tage und musste wegen einer Infektion abgebrochen werden. Darum konnte nur die Wirkung des Eies auf die Azidität des Harns verfolgt werden. In der Eiperiode wurde von der Nahrung die kalorisch ungefähr dem Ei entsprechende Malzextraktmenge abgezogen. Während der Versuchszeit blieb das Gewicht im grossen ganzen konstant. Kleine Temperaturerhöhungen unter $37,7^{\circ}$ kamen am 4. IV. und 8. IV. vor. Der Stuhl wurde 1—2 mal während 24 Stunden entleert und war fest ausser an den zwei letzten Tage, wo er ziemlich weich war und 2—3 mal während 24 Stunden kam. Der Husten hat während der Reihe zugenommen und erinnerte an Keuchhusten, als welcher er sich auch später erwies; am 15. IV. wurden in den unteren Teilen der Lungen weiche Rasseleräusche festgestellt. Erbrechen ist nicht vorgekommen.

Aus den Tabellen Ia und Ib geht hervor, dass während der Eiperiode in dem Fall

steigen	{	NH ₃	20,3—28,1
		A	11,9—13,4
		A + NH ₃	32,2—40,3
		O.S.	17,0—21,4
		NH ₃ -K	6,5— 8,1
		Ges.S.-K.	10,3—11,9
		O.S.-K.	5,4— 6,1

Ferner wird aus den Tabellen ersichtlich, dass NH₃ bei der Verabreichung von Ei schneller anwächst als A, so dass A/NH₃ etwas (0,58—0,48) abnimmt. Die pH, die während der Grundnahrungsperiode 6,20 betrug, ist an jedem Tag der Eiperiode höher als dieser Wert und schwankt zwischen 6,22 und 7,13.

Bei dem Übergang von der Eiperiode zurück zu der Grundnahrung sinken NH₃, A und folglich auch A + NH₃. Dagegen steigen NH₃-K. und Ges.S.-K. weiter. Dieses Steigen rührt jedoch vor allem von der ausnahmsweise niedrigen N-Menge her, die bedeutend kleiner als während der früheren Grund-

Tabelle I a.

Fall I. Paavo L. 7 Mon. Grundnahrung: 450 g Milch + 450 Wasser + 100 g
Malzextrakt + 50 g Weizenmehl.

Datum	Körperge- wicht in g	Nahrung	Urinmenge in cm ³	Spez. Ge- wicht	pH	Pro kg Körpergewicht					NH ₃ -K.	Ges. S.-K.	O.S.-K.	A/NH ₃
						N	NH ₃	A	O.S.	P ₂ O ₅	A + NH ₃			
4/4 + 5/4	7 160	Grundnahrung 105 kal. pro kg (N-Substanz 22,1 g)	896	1,010	6,20	312,7	20,3	11,9	17,0	134,5	32,2	6,5	10,3	5,4 0,58
9/4	7 000	Gr.N. { - 50 g Malzextr. + 100 g Ei	391	1,013	6,40	314,9	23,7	14,0	18,8	150,8	37,7	7,5	12,0	6,0 0,59
7/4	7 000	110 Kal. pro kg	409	1,010	7,13	292,1	22,6	12,3	14,3	131,5	34,9	7,7	11,9	4,9 0,54
8/4	7 045	(N-Substanz 31,2 g)	387	1,013	6,22	304,9	25,4	14,6	22,0	159,3	40,0	8,3	13,1	7,2 0,57
9/4	7 090		438	1,013	6,31	358,3	28,1	14,5	25,0	160,6	42,6	7,8	11,9	7,0 0,52
10/4	7 140		454	1,013	6,62	337,0	28,0	12,1	17,8	155,8	40,1	8,3	11,9	5,3 0,43
11/4	7 130	Grundnahrung 106 Kal.	411	1,012	6,61	299,7	25,7	12,7	18,4	168,5	38,4	8,6	12,8	6,2 0,49
12/4	7 125	pro kg (N-Substanz	350	1,012	7,27	196,5	18,5	7,4	25,2	125,3	25,9	9,4	13,2	12,8 0,40
13/4	7 120	22,1 g)	361	1,010	7,01	212,9	18,8	7,1	15,8	112,8	25,4	8,6	11,9	7,4 0,39
14/4 + 15/4	7 160		626	1,011	6,31	198,9	21,3	5,3	19,9	118,0	26,6	10,7	13,4	10,0 0,25

Tabelle Ib.

Fall I. Grundnahrung: 450 g Milch + 450 g Wasser + 100 g
Malzextrakt + 50 g Weizenmehl.

Datum	Nahrung	Grenzwerte von pH	Durchschnittlich im Tage										
			Urin- menge in cm ³	Pro kg Körpergewicht						NH ₃ -K.	Ges.-S.-K.	O.S.-K.	A/NH ₃
				N	NH ₃	A	O.S.	P ₂ O ₅	A + NH ₃				
4/4—5/4	Grundnahrung 105 Kal. pro kg	6,20	448	312,7	20,3	11,9	17,0	184,5	32,2	6,5	10,3	5,4	0,88
8/4—9/4	Gr.N. { —50 g Malzextr. + 100 g Ei 110 Kal. pro kg	6,22—7,13	396	304,0	23,9	13,6	18,4	147,2	37,5	7,9	12,3	6,0	0,57
9/4—10/4		6,31—6,62	446	347,7	25,1	13,4	21,4	158,2	40,3	8,1	11,9	6,1	0,43
11/4—12/4	Grundnahrung 106 Kal. pro kg	6,61—7,27	374	236,4	20,8	9,1	19,8	135,5	29,2	8,9	12,6	8,4	0,43
14/4—15/4		6,31	313	198,9	21,3	5,3	19,9	118,0	26,6	10,7	13,4	10,0	0,25

nahrungsperiode ist. Auf ein exzeptionelles Verhalten deutet auch, dass die Harnmenge vermindert ist, obwohl sie sich darum nicht konzentriert hat. Im Gegenteil ist das spezifische Gewicht gesunken, und auch die P_2O_5 -Menge ist kleiner als am Anfang der Reihe. Zieht man noch in Betracht, dass NH_3 nicht wie A parallel mit der N-Ausscheidung gesunken ist, sondern dass das Verhältnis A/NH_3 weiter abgenommen hat (0,48—0,25), so muss das Hochbleiben des NH_3 durch andere Faktoren als durch die Veränderungen der Nahrung verursacht sein. Eine solche Ursache war wahrscheinlich die zu dieser Zeit immer deutlicher werdende Infektion, die, wie Beck gezeigt hat, eine Erhöhung des NH_3 sowie auch Störungen im N-Umsatz hervorruft. Für einen Einfluss der Infektion spricht auch der Umstand, dass, während die N-Menge bei der Rückkehr zu der Grundnahrung bedeutend geringer wird, O.S. nur wenig (21,4—19,9) herabgeht und der O.S.-Koeffizient steigt, ein Beweis, dass die organischen Säuren tatsächlich relativ zugenommen haben.

Auf der geringen Menge der ausgeschiedenen Säuremenge (A) beruht die relative Höhe der pH während der späteren Grundnahrungsperiode. A ist so niedrig, dass auch die verminderte Pufferung, die sich aus der erheblichen Verminderung der Phosphatpuffer ergibt, die Erhöhung der pH nicht verhindert.

Fall II. Tore G., geboren am 30. VII. 25, Alter 8 Monate, uneheliches Kind. Über die Familie keine Angaben. Mutter Telefonistin, gesund; Gravidität und Partus waren regelmässig. Das Kind wiegt 4 Tage alt, wo es in die Anstalt Lastenlinna aufgenommen wurde, 2 280 g; es hatte 5 Wochen lang ausschliesslich Brustmilch bekommen, dann ausserdem $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$ Milch. Am 9. I. 26. abgesetzt; danach wurde $\frac{2}{3}$ Milch, vom 20. II. ab 450 g Milch + 450 g Wasser + 100 g Malzextrakt + 25 g Weizenmehl, vom 19. III. ab dazu 20 g Butter gegeben. Unbedeutender Schnupfen war immer vorhanden, leichter Husten seit der ersten Hälfte des April. 4 Monate alt hatte das Kind Krämpfe, und die Temperatur war da $37,8^\circ$. Sonst immer gesund gewesen. Der Stuhl war fest, 1—2 mal während 24 Stunden, während der Malzextraktzeit etwas häufiger.

Status praesens am 11. IV. 26. Gewicht 7 340 g, Länge 68

cm. Elastizität und Turgor der Haut gewöhnlich. Keine rachitischen Symptome. Pirquet negativ. Reflexe gewöhnlich. Herz und Lungen gesund. Leichter Husten. Leber und Milz nicht vergrößert. Stuhl pastös, 1—2 mal während 24 Stunden.

Die Versuchsreihe dauerte 24 Tage. Der Harn der ersten Tage der Periode ist nicht untersucht worden. In den Ei- und Kaseinperioden wurde eine kalorisch ungefähr dem Ei und Kasein entsprechende Fettmenge (Butter) von der Nahrung abgezogen. Die Ei- und die Kaseinperiode folgten nacheinander. Die Gewichtszunahme war während der Reihe verhältnismässig regelmässig (7 340—7 520 g). Die Temperatur war am 28. IV. 37,8°, am 4. V. und 5. V. 37,6°, sonst war das Kind fieberfrei. Stühle fest, während der Kaseinzeit etwas häufiger als zu den anderen Zeiten. Das Kind erbrach am 26. IV. 60 g und liess 100 g übrig, am 27. IV. erbrach es 145 g, und am 28. IV. liess es 70 g übrig. Der Husten, der vom 22. IV.—28. IV. verschwunden war, trat am 29. IV. wieder auf. Am 21. IV. wurde der Harn trübe und enthielt Urate, am 3. V. war er wieder klar.

Der Verlauf des Falles wird durch die Tabellen II a und II b veranschaulicht. Aus diesen geht hervor, dass während der Eiperiode

steigen	{	NH ₃	19,5—20,0
		A	17,1—18,8
		A + NH ₃	36,6—38,8
sinken	{	NH ₃ -K.	7,4— 6,0
		Ges.S.-K.	13,9—11,6
		O.S.	15,0—12,9
		O.S.-K.	5,7— 3,8

NH₃ und A sind während der fraglichen Eiperiode in Wirklichkeit recht wenig gestiegen, und der Einfluss der Periode ist bei weitem nicht so auffallend wie im Fall I. Ganz abweichend vom ersteren Fall ist die Berechnung der O.S. und aller Koeffizienten. Eine Verschiedenheit äussert sich auch darin, dass A/NH₃ in diesem Fall eine Zunahme zeigt (0,88—0,94), was ebenfalls auf eine verhältnismässig unbedeutende Erhöhungstendenz des Ammoniaks hinweist. Es ist aber zu beachten, dass die Reihe insofern von dem vorhergehenden Fall abweichend angeordnet ist, als von der Nahrung beim Zusatz von Ei Butter abgezogen ist, während im Fall I Malzextrakt weggelassen wurde.

Tabelle II a.

Fall II. Tore G. 8 Mon. Grundnahrung: 450 g Milch + 450 g Wasser + 100 g Malzextrakt + 25 g Weizenmehl + 20 g Butter.

Datum	Körperge- wicht in g	Nahrung	Urinmenge in cm ³	Spez. Ge- wicht	pH	Pro kg Körpergewicht						NH ₃ -K.	Ges.s.-K.	O.S.-K.	A/NH ₃
						N	NH ₃	A	O.S.	P ₂ O ₅	A + NH ₃				
12/4 + 13/4	7 340	Grundnahrung 112 Kal. pro kg (N-Substanz 19,8 g)	1 193	1,009	6,13	264,1	19,5	17,1	15,0	181,5	36,6	7,4	13,9	5,7	0,88
14/4	7 325	Gr.N. { -20 g Butter + 100 g Ei	496	1,012	6,58	326,0	18,2	18,2	18,4	229,8	36,4	5,6	11,2	5,6	1,00
19/4	7 250	113 Kal. pro kg (N-Substanz 32,0 g)	506	1,011	5,94	328,0	21,9	18,8	13,4	216,4	40,7	6,7	12,4	4,1	0,57
20/4 + 21/4	7 410		819	1,014	6,18	338,5	19,1	18,8	12,6	215,5	37,9	5,6	11,2	3,7	0,55
26/4	7 380	Gr.N. { -20 g Butter + 40 g Kasein	172	1,031	6,62	361,2	24,7	18,2	18,3	111,9	42,9	6,8	11,9	5,1	0,50
27/4	7 395	108 Kal. pro kg	159	1,032	6,25	367,7	21,4	15,7	15,1	111,8	37,1	5,8	10,1	4,1	0,48
28/4	7 410	(N-Substanz 51,4 g)	183	1,032	5,63	397,6	27,3	16,3	15,6	130,9	43,6	6,9	11,0	3,9	0,41
3/5	7 520	Grundnahrung	459	1,010	6,25	259,4	17,3	12,2	12,2	146,5	29,5	6,7	11,4	4,7	0,47
4/5 + 5/5	7 520	109 Kal. pro kg (N-Substanz 19,8 g)	868	1,010	6,15	255,4	18,7	12,1	10,9	150,1	30,8	7,3	12,1	4,2	0,47

Tabelle II b.

Fall II. Grundnahrung: 450 g Milch + 450 g Wasser + 100 g Malzextrakt + 25 Weizenmehl + 20 Butter.

Datum	Nahrung	Grenzwerte von pH	Urin- menge in cm ³	Durchschnittlich im Tage								NH ₃ -K.	Ges.S.-K.	O.S.-K.	A/NH ₃
				Pro kg Körpergewicht -											
				N	NH ₃	A	O.S.	P ₂ O ₅	A + NH ₃						
12/4—19/4	Grundnahrung 112 Kal. pro kg	6,13	597	264,1	19,5	17,1	15,0	181,5	36,6	7,4	13,9	5,7	0,88		
14/4	Gr.N. { —20 g Butter + 100 g Ei	6,58	496	326,0	18,2	18,2	18,4	229,8	36,4	5,6	11,2	5,6	1,00		
19/4—21/4	113 Kal. pro kg	5,94—6,18	442	335,0	20,0	18,8	12,9	215,8	38,8	6,0	11,6	3,8	0,94		
26/4—29/4	Gr.N. { —20 g Butter + 40 Kasein 108 Kal. pro kg	5,63—6,62	171	375,5	24,5	16,7	16,3	118,2	41,2	6,5	11,0	4,3	0,88		
2/5—5/5	Grundnahrung 109 Kal. pro kg	6,15—6,25	442	256,7	18,2	12,1	11,8	148,9	30,4	7,1	11,8	4,4	0,87		

Die pH hat sich während der Periode so wenig und zugleich auch wechselnd verändert, dass diesem Verhalten keine grössere Beachtung geschenkt werden kann.

Die Kaseinperiode des Falles lässt sich am deutlichsten wie die Eiperiode mit der Grundnahrungsperiode vergleichen, und zwar in diesem Fall mit der nachfolgenden, die sich unmittelbar an sie anschliesst. Hierbei beobachtet man, dass beim Übergang zu der Grundnahrungsperiode

sinken	{	NH ₃	24,5—18,2
		A	16,7—12,1
		A + NH ₃	41,2—30,4
		O.S.	16,8—11,8
steigen	{	NH ₃ -K.	6,5— 7,1
		Ges.S.-K.	11,0—11,8
		O.S.-K.	4,8— 4,4

Wie man aus dem Vorstehenden sieht, sind NH₃, A und O.S. während der Kaseinzeit bedeutend höher als während der Grundnahrungsperiode gewesen, und die Senkung hat für alle Werte im Verhältnis denselben Betrag gezeigt, was seinerseits beweist, dass auch das Verhältnis A/NH₃ fast konstant geblieben ist (0,68—0,67).

Die pH ist während der Kaseinzeit vom letzten Tage abgesehen deutlich höher als während der kaseinarmen Nahrung. Doch ist zu beachten, dass während der Kaseinperiode in der Ausscheidung mehrere Abweichungen von dem normalen Zustand zu konstatieren sind. Der Harn war sehr konzentriert (spezifisches Gewicht 1,032) und die Harnmenge selbst ungewöhnlich gering (durchschnittlich 171 cm³ während 24 Stunden). Obgleich man aus der Höhe der O.S. wie auch aus dem grösseren Betrag von A trotz der Höhe der pH schliessen könnte, dass die Pufferung des Harns während der Kaseinzeit hoch gewesen ist, scheinen die P₂O₅-Werte der Periode zu beweisen, dass sich die Phosphatpuffer vermindert haben. Diese Verminderung kann jedoch von einem Analysenfehler herrühren. Es ist nämlich zu bemerken, dass die Phosphate in dem konzentrierten Harn, welcher trübe war, wenigstens teilweise ausgefällt waren, weshalb ihre Menge leicht unrichtig bestimmt

worden sein kann. Ferner ist es angezeigt, speziell die pH des 28. IV. zu beachten, die beträchtlich von den anderen pH-Werten derselben Periode abweicht. Diese betrug nämlich da 5,63, während sie noch am vorhergehenden Tage 6,25 gewesen war. Zugleich ist NH_3 gestiegen, P_2O_5 scheint zugenommen zu haben, und auch A ist ein wenig erhöht. Während des Fiebers am 28. IV. war also die Säurebildung im Körper reichlicher als gewöhnlich, und die Neutralisation der Säuren durch NH_3 nahm zu. Desgleichen erhöhte sich die durch die Phosphate stattfindende Säureausscheidung im Harn; die niedrige pH andererseits war der zunehmenden Ausscheidung der sauren Phosphate günstig oder, was am wahrscheinlichsten ist, die niedrige pH ist durch die sauren Phosphate verursacht.

Wollte man die Kaseinperiode des Falles auch mit der ersten Grundnahrungsperiode vergleichen, so kann man sagen, dass die durch das Kasein hervorgerufenen Veränderungen ungefähr dieselben sind, wie sie sich bei dem obigen Vergleich herausgestellt haben. Nur in bezug auf A ist eine kleine Abweichung zu bemerken.

Fall III. Voitto V., geboren am 29. VII. 25, Alter 9 Monate, uneheliches Kind. Über die Familie keine Angaben. Mutter Kuvertmacherin, gesund. Über Gravidität, Partus und Gewicht des Kindes bei der Geburt liegen keine Angaben vor. Früher im Krankenhaus wegen einer Magenkrankheit behandelt. Am 17. XII. 25 in die Anstalt Lastenlinna aufgenommen. Bei der Aufnahme Ohrenfluss, der im Februar aufhörte. Nahrung in der Lastenlinna $\frac{2}{3}$ — $\frac{1}{1}$ Milchgemische + Zucker + Weizenmehl. Vom 27. IV. an Nahrung 1 000 g Milch + 50 g Zucker + 30 g Weizenmehl. Das Kind war während der ganzen Zeit fieberfrei. Gewichtszunahme in der Lastenlinna anfangs schlecht und fast konstant, vom Januar ab regelmässig. Stuhl bei der Aufnahme in die Anstalt ziemlich weich, von Ende Januar an fest, 1—2 mal während 24 Stunden.

Status praesens am 2. V. 26. Gewicht 8 720 g, Länge 70 cm. Elastizität und Turgor der Haut gewöhnlich. Pirquet negativ. Rachitische Symptome nicht zu konstatieren. Herz und Lungen gesund; kein Husten. Leber und Milz nicht vergrößert. Stuhl fest, 1—2 mal während 24 Stunden.

Die Versuchszeit umfasste 11 Tage. Die Gewichtszunahme war während derselben regelmässig (8 720—9 160 g). Stuhl an-

fangs 1—2 mal während 24 Stunden und fest, in den letzten Tagen häufiger. Erbrechen ist nicht vorgekommen. Am 9. V. ging ein Teil des Harnes verloren, weshalb die an diesem Tage erhaltenen Werte nicht berücksichtigt sind. Gleich am Anfang der Reihe trat Schnupfen und am 9. V. Husten auf, wo sich auch Fieber einstellte, das dann an den folgenden Tagen fortgedauert hat und bis auf 38° gestiegen ist. Aus diesem Grunde wurde die Reihe am 13. V. abgeschlossen. In dem Fall wurde bei der Untersuchung der Wirkung des Eies Eipulver in steigenden Dosen angewandt.

Die Untersuchungsergebnisse sind in den Tabellen III a und III b mitgeteilt.

Wenn man in diesen Tabellen die Werte vom 3. V.—5. V. mit denen vom 12. V.—13. V. vergleicht, welche letztere die während der Zeit mit 20 g Eipulver erhaltenen Werte vertreten, so findet man, dass während der Eiperiode sämtliche Werte

steigen	NH_3	12,3—19,2
	A	14,8—18,8
	A + NH_3	27,1—38,0
	O.S.	11,7—13,7
	NH_3 -K.	3,6—5,3
	Ges.S.-K.	6,7—10,0
	O.S.-K.	3,4—3,6

Sehr stark hat das Ammoniak zugenommen, und zwar relativ und absolut stärker als A, wie auch die Verminderung von A/ NH_3 (1,20—0,98) zeigt. Am wenigsten ist O.S. gestiegen. Vergleicht man die Werte der letzten Tage der fraglichen Eiperiode mit der darauffolgenden Grundnahrungsperiode, so findet man ähnliche Veränderungen wie in der entsprechenden Phase des Falles I. NH_3 und A sinken, und zwar sogar unter die zu Anfang der Reihe auftretenden Werte. Ges.S.-K. und O.S.-K. steigen. Der Ammoniakkoeffizient dagegen sinkt etwas, in dieser Beziehung von dem Fall I abweichend. Ausserdem sind die Fälle darin analog, dass N auffallend sinkt und sogar niedriger als die Werte der ersten Grundnahrungsperiode liegt. Was die N-Ausscheidung in dem Fall III anlangt, steigt sie nicht, wie zu erwarten wäre, in demselben Verhältnis wie die

Tabelle III a.

Fall III. Voitto V. 9 Mon. Grundnahrung: 1000 g Milch + 50 g Zucker + 30 g Weizenmehl.

[illegible]

Tabelle III b.

Fall III. Grundnahrung: 1 000 g Milch + 50 g Zucker + 30 Weizenmehl.

Datum	Nahrung	Grenzwerte von pH	Durchschnittlich im Tage										
			Urin- menge in cm ³	Pro kg Körpergewicht					NH ₃ -K	Ges.S.-K.	O.S.-K.	A/NH ₃	
				N	NH ₃	A	O.S.	P ₂ O ₅					
2/5—5/5	Grundnahrung 109 Kal. pro kg	5,79—5,86	529	346,8	12,3	14,8	11,7	168,2	27,1	3,6	6,7	3,4	1,20
9/5—11/5	Gr.N. + 10 g Eipulver 114 Kal. pro kg	5,91—6,13	564	398,4	11,0	17,3	13,6	192,8	28,3	2,8	7,1	3,4	1,57
10/5—11/5	Gr.N. + 20 g Eipulver	6,06—6,21	338	390,0	14,6	20,6	17,9	195,0	35,2	3,7	9,0	4,6	1,41
12/5—13/5	119 Kal. pro kg	5,47—5,42	432	381,1	19,2	18,8	13,7	186,4	36,0	5,3	10,0	3,6	0,98

N-Menge in der Nahrung. Im Gegenteil findet man, dass auf das anfängliche Steigen der Stickstoffmenge des Harns alsbald trotz des Anwachsens der Stickstoffmenge der Nahrung eine Senkung folgt. So entsprechen den totalen N-Mengen 34,8, 39,6 und 44,4 der Nahrung die N-Werte 346,8, 398,4 und 381,1 des Harns.

Die Pufferungsverhältnisse geben in diesem Falle, wie im Fall I, eine Erklärung für die Schwankungen der pH. Da die Pufferung am Anfang der Eiperiode stark erhöht ist, kann eine gesteigerte Säureausscheidung auch beim Steigen der pH stattfinden. Darum ist die Erhöhung der pH am Anfang der Eiperiode auch natürlich, und eine Senkung der pH ist erst zu erkennen, als die Pufferung abzunehmen beginnt (A, O.S. und P_2O_5 sinken). In der kurzen Endperiode der Reihe vermindert sich die Pufferung weiter. Wenn pH trotzdem steigt und es sich mithin als möglich erweist, dass auch eine höhere pH den Körper in die Lage versetzen kann, sich von seinen überschüssigen Säuren zu befreien, so bedeutet dies, dass nicht mehr so viel auszuscheidende Säuren wie früher vorhanden sind.

Bemerkenswert ist ferner, dass NH_3 am Anfang der Eiperiode, solange die Zusatzdosis von 10 g andauert, niedriger als früher und die Zunahme der Säureausscheidung (A) mässig ist. Auch der Ammoniakkoeffizient ist in diesen Tagen herabgegangen. Dagegen ist später, in der Periode mit 20 g, die Entwicklung und das gegenseitige Verhältnis der genannten Werte, wie früher gezeigt wurde, ganz entgegengesetzt.

Fall IV. Stig N., geboren am 19. XII. 25, Alter 5 Monate. Grossmutter und Tante mütterlicherseits an Lungentuberkulose gestorben. Vater Geschäftsmann, gesund. Die Mutter hat während der Gravidität an Lungenkrankheit gelitten, Partus normal. Gewicht bei der Geburt 3400 g. Das Kind war 2 Wochen bei der Mutter, bekam nicht die Brust, sondern sofort $\frac{1}{2}$ Milch + Hafer Schleim und Zucker. Vom 28. III. in einem Kinderheim gepflegt, wo es in den letzten 2 Wochen 600 g Milch + 300 g Wasser + 45 g Zucker und 18 g Weizenmehl bekommen hat. Die Magentätigkeit war immer normal und das Kind fieberfrei. Geistige Entwicklung normal. Am 14. V. 25 in die Anstalt Lastenlinna aufgenommen.

Tabelle IV b.

Fall IV. Grundnahrung: 600 g Milch + 300 g Wasser + 45 g Zucker + 18 g Weizenmehl.

Datum	Nahrung	Grenzwerte von pH	Durchschnittlich im Tage											NH ₃ -K.	Ges. S.-K.	O.S.-K.	A/NH ₃	
			Urin- menge in cm ³	Pro kg Körpergewicht						NH ₃	A	O.S.	P ₂ O ₅					A + NH ₃
				N	NH ₃	A	O.S.	P ₂ O ₅	A + NH ₃									
18/5—20/5	Grundnahrung 107 Kal. pro kg	6,92—6,97	277	323,2	20,6	7,5	20,2	182,3	28,1					6,4	8,7	8,3	0,37	
21/5	Gr.N. + 50 g Ei	6,80	314	372,9	26,9	7,3	28,4	167,5	34,2					7,2	9,2	7,6	0,27	
24/5—25/5	118 Kal. pro kg	6,48—6,53	435	425,9	28,1	13,9	36,2	203,6	42,0					6,6	9,8	8,5	0,49	
26/5—28/5	Gr.N.	6,77—6,91	522	387,3	23,0	9,3	28,3	200,8	32,3					5,9	8,3	7,3	0,40	
29/5—31/5	100 Kal. pro kg	6,75—6,93	445	326,1	22,5	8,9	24,4	175,4	31,4					6,9	9,6	7,5	0,39	
1/6—3/6	Gr.N. + 50 g Ei	6,74—6,97	424	384,1	29,6	10,2	29,5	198,9	39,8					7,8	10,5	7,8	0,35	
4/6—6/6	108 Kal. pro kg	6,58—6,91	342	336,9	32,0	8,1	30,8	199,4	40,1					9,5	11,9	9,1	0,25	
7/6—9/6	Gr.N.	6,60—7,16	383	330,1	25,3	6,5	23,2	175,3	31,8					7,7	9,7	7,9	0,28	
10/6—12/6	95 Kal. pro kg	6,53—7,06	483	331,9	21,3	6,7	21,2	166,9	28,0					6,4	8,4	6,4	0,34	
13/6—15/6	Gr.N. + 20 g Kasein	6,56—6,69	332	447,6	26,8	13,6	31,3	210,7	41,9					6,4	9,5	7,0	0,48	
16/6—21/6	103 Kal. pro kg	7,48—7,07	488	416,4	23,4	10,0	23,4	191,2	33,4					5,6	8,0	5,6	0,43	
22/6—24/6	Gr.N. 92 Kal. pro kg	6,78—7,32	593	291,0	27,4	5,5	17,8	142,3	32,9					9,4	11,2	6,1	0,20	

Status praesens am 14. V. 26. Gewicht 5 420 g, Länge 63 cm. Hautfarbe etwas blass, Elastizität und Turgor der Haut gut. Keine Zähne. Leichter Rosenkranz, Epiphysen der Ulna und des Radius etwas verdickt. Unterschenkel auswärts gebogen, Epiphysen O. Wirbelsäule gerade. Pirquet negativ. Reflexe gewöhnlich. Lungen und Herz gesund. Milz und Leber nicht vergrößert. Stuhl zweimal während 24 Stunden, etwas weich, leicht schleimig. Temperatur 37,8°.

Die Versuchsreihe dauerte 35 Tage. Gewichtszunahme während der ganzen Versuchszeit regelmässig (5 900—6 850 g). Kein Fieber. Die Temperatur war im Zimmer 20—22°, an den warmen Sommertagen, 5. VI., 6. VI. und 13. VI. sowie 14. VI. sogar bis 27° steigend. An diesen Tagen sah das Kind etwas müde aus. Erbrechen ist während der Versuchszeit nicht vorgekommen.

Am 22. V. und 23. V. funktionierte der zu der Harnflasche führende Schlauch unbefriedigend. Die Folge war eine Trübung des Harns, eine abnorme Zunahme des NH_3 und ein Steigen der pH. Aus diesen Gründen wurde der Harn der betreffenden Tage nicht berücksichtigt. Nach 6 Zwischentagen wurde der Versuch mit Ei wiederholt.

Aus den Tabellen IV a, IV b und Kurven 1, 4 und 7 geht hervor, dass die während der beiden Eiperioden auftretenden Veränderungen der Hauptsache nach von gleicher Art sind und sich nur unbedeutend voneinander unterscheiden. Während der ersten Eiperiode

steigen	{	NH_3	20,6—28,1
		A	7,5—13,9
		A + NH_3	28,1—42,0
		O.S.	20,2—36,2
		NH_3 -K.	6,4— 6,6
		Ges.S.-K.	8,7— 9,8
		O.S.-K.	8,3— 8,5

Während der zweiten Eiperiode

steigen	{	NH_3	22,5—32,0	sinkt A 8,9—8,1
		A + NH_3	31,4—40,1	
		O.S.	24,4—30,3	
		NH_3 -K.	6,9— 9,5	
		Ges.S.-K.	9,6—11,9	
		O.S.-K.	7,5— 9,1	

Es ist jedoch zu beachten, dass A auch in der zweiten Eiperiode höher als während der darauffolgenden Grundnahrungsperiode und höher als am Anfang der Reihe ist, so dass man also in der Tat sagen kann, dass alle oben aufgezählten Veränderungen beider Eiperioden in derselben Richtung gehen. In bezug auf die N-Ausscheidung weichen die Perioden jedoch voneinander ab. Während N am Ende der ersten Eiperiode täglich im Durchschnitt 425,9 beträgt, ist es während der entsprechenden Zeit der zweiten 336,9, obwohl die N-Menge der Nahrung in beiden Fällen gleichgross war. Der niedrige Mittelwert beruht vor allem auf den Werten vom 5. VI. und 6. VI. In diesen Tagen war die Zimmertemperatur ausnahmsweise hoch und die Körpertemperatur des Kindes gesteigert. Harn sonderte sich sehr wenig ab, und sein spezifisches Gewicht war hoch. Die Ammoniakmenge stieg in diesen Tagen auf 37,2 (6. VI.), und auch die Menge der organischen Säuren war am 5. VI. recht bedeutend. Umgekehrt war die Titrationsazidität A in diesen Tagen sehr klein, woraus sich auch die Erhöhung der pH erklärt. Wenn wir noch erwähnen, dass NH_3 -K. und Ges.S.-K. gesteigert waren, so sind alle die Aziditätserscheinungen des Harnes zu konstatieren, die DEMUTH, EDELSTEIN und PUTZIG als Folgen der Hitze betrachten.

Die Werte von $\text{A} + \text{NH}_3$ stehen einander in allen drei Grundnahrungsperioden sehr nahe (28,1; 31,4; 28,0), und ebenso in der Eiperiode (42,0; 40,1). Auch der Ammoniakkoeffizient ist während der verschiedenen Grundnahrungsperioden ziemlich gleichmässig (6,4; 6,9; 6,4); während der Eiperiode dagegen weichen diese Werte bedeutend voneinander ab und sind 6,6 und 9,5. Der letztere hohe Wert beruht hauptsächlich auf der geringen N-Menge.

Was schliesslich die pH betrifft, ist sie während der ersten Eiperiode niedriger als die Werte der Grundnahrung. Während der zweiten Eiperiode sinkt sie regelmässig an den vier ersten Tagen und steigt dann ungefähr auf die vor der Periode herrschenden Werte.

In der Kaseinperiode sind die Werte von wesentlich anderer Art. Während derselben

steigen	{	NH ₃	21,3—23,4
		A	6,7—10,0
		A + NH ₃	28,0—33,4
		O.S.	21,2—23,4
sinken	{	NH ₃ -K.	6,4— 5,6
		Ges.S.-K.	8,4— 8,0
		O.S.K.	6,4— 5,6

Bemerkenswert ist namentlich die unbedeutende Zunahme des NH₃ und der Umstand, dass die Werte in der zweiten Hälfte der Kaseinperiode niedriger als die Werte in der ersten Hälfte sind. An den drei letzten Tagen ist NH₃ nicht nennenswert höher als während der Grundnahrung. Eine deutliche kontinuierliche Abnahme ist auch in dem Betrag des NH₃-Koeffizienten zu beobachten, am letzten Tag bis zu 5,0. In der auf die Kaseinperiode folgenden Grundnahrungsperiode steigt NH₃. Für die Erklärung dieser Erscheinung denkt man vor allem an eine ammoniakalische Gärung. Der Harn ist jedoch klar, und Zeichen eines Zerfalls sind nicht zu bemerken. Das ausgeschiedene Ammoniak scheint auch nicht von einer gesteigerten Säurebildung im Körper herzuführen, da sich die Säureausscheidung nicht mit dem vermehrten Ammoniak erhöht, was seinerseits durch die erhöhte pH und die verminderten A und O.S. bewiesen wird.

Am Anfang der Kaseinperiode sinkt die pH fast regelmässig vom einen Tag zum anderen. Gleichzeitig konzentriert sich der Harn, und seine Menge wird geringer. An den fünf Kaseintagen erfolgt jedoch eine Wendung: pH steigt von neuem, während auch die Harnmenge zugenommen hat und das spezifische Gewicht gesunken ist. Das Steigen der pH dauert jedoch nur zwei Tage an, wonach wieder eine Senkung beginnt. Alles in allem kann man sagen, dass die pH während der Kaseinzeit eher eine Neigung zu sinken zeigt.

Die pH der Fäzes (Tabelle IV c) ist während beider Eiperioden niedriger als während der Grundnahrung; während der ersten Eiperiode betrug sie 7,54—7,69, während der zweiten 7,99—8,24. Zugleich ist jedoch zu bemerken, dass die Defäkation während der ersten Periode häufiger ist, was die niedrigen Werte der pH zu dieser Zeit erklärt (stärkere Darmmotilität, geringere

Tabelle IV c. Stig N.

Datum	Uhr	Nahrung	Stuhlbeschaffenheit	pH
18/5	8.45	Grundnahrung	Weich, graugelb	8,43
19/5	8.00		" "	8,21
20/5	10.00		Halbweich, braungelb	8,58
	19.30		" "	7,92
21/5		Ei	" "	
22/5	8.00		Paste, graubraun	8,15 ¹
	12.40		Salbe, gelbbraun	7,69
23/5	12.00		" "	7,54
	19.30		Paste, braun	7,62
25/5	19.00		" "	7,60
26/5		Grundnahrung	" "	
27/5	21.00		Fest, braungelb	8,38
28/5	19.00		" graugelb	8,47
29/5	11.00		" "	8,19
31/5	15.00		" "	7,90
2/6	8.00	Ei	Fest, gelbbraun	8,00
4/6	13.00		" "	8,24
6/6	8.00		" "	7,99
7/6		Grundnahrung	" "	
8/6	12.15		Harte Bälle, gelbbraun	8,48
	16.50		" " "	8,53
9/6	8.30		Fest gelbbraun	8,08
10/6	9.00		" "	8,32
	23.00		" "	8,45
12/6	23.00		" "	8,32
12/6	12.00	Kasein	Hart, graubraun	8,22
15/6	20.00		" "	8,38
17/6	16.20		" "	8,33
19/6	13.00		" " sandartig	8,68
	15.30		Fest, grau	8,48
	16.20		" " "	8,35
	21.00		" weissgrau	8,18
20/6	16.00		" gelbbraun	8,31
21/6	19.30		" " "	8,16
24/6	16.00		" " "	8,30
	18.50		" " "	8,62

¹ Der Strich unter den pH-Werten bedeutet Fäzes mit Kohle.

Resorption und geschwächte Sekretion der Darmflüssigkeit). Die Nahrung war schon während der ersten Grundnahrungsperiode stark gepuffert, die Bildung von Gärungssäuren hat sich infolgedessen schnell vollzogen, und der Eiweissabbau kommt schon früh so gut in Gang, dass die pH schon da hoch steigt ($< 8,58$). Die Farbe der Fäzes war in allen Grundnahrungsperioden im allgemeinen hell (Fettseifenstuhl), was von der relativen Reichlichkeit des Kalks herrührt, die zugleich auch die Ursache zu der Höhe der pH ist. In der zweiten Eiperiode war die Konsistenz fester als in der ersten, und dies ist eine direkte Folge des verlängerten Darmaufenthalts der Fäzes. Sonst war die Konsistenz während der Ei- und der Grundnahrungsperioden ziemlich die gleiche.

Während der Kaseinzeit zeigt die pH der Fäzes eine andauernde Neigung sich zu erhöhen, und in den zwei letzten Tagen steigt sie bis auf 8,81. Der Stuhl ist hellbraun, konsistent, ja sandartig hart. Am 19. VI. zeigt sich deutlich, wie die Häufigkeit der Defäkation eine Senkung der pH verursacht. Während 8 Stunden, wo 4 Stühle kamen, ging die pH regelmässig herab (8,68, 8,48, 8,35, 8,18). Der folgende, nach einer 15stündigen Pause gekommene Stuhl zeigt wiederum deutlich eine Rückkehr zu den hohen Werten der pH (8,80).

Fall V. Lasse L., geboren am 20. III. 26, Alter 6 Monate, uneheliches Kind. Über die Familie keine Angaben. Mutter Viehwärterin, gesund; Gravidität und Partus sind normal gewesen. Gewicht bei der Geburt 3 500 g. In einem Kinderheim gepflegt. Bekam 1 Monat lang die Brust, vom 28. VI. an $\frac{1}{2}$ Milch + Gerstenschleim + Zucker, vom 15. VI. an $\frac{2}{3}$ Milch, vom 1. VII. an ausserdem Weizenmehl und vom 15. VIII. an Gemüse. Stuhl während der zwei ersten Monate etwas weich, dann fest, einmal während 24 Stunden. Die Gewichtszunahme war regelmässig, die geistige Entwicklung normal. Oft leichter Husten, kein Schnupfen und keine Temperaturerhöhungen. Am 27. IX. 26 in die Anstalt Lastenlinna aufgenommen.

Status praesens am 57. IX. Gewicht 6 800 g, Länge 68 cm. Elastizität und Turgor der Haut gewöhnlich. Keine Zähne. Kein Rosenkranz. Unterschenkel etwas nach aussen gebogen, Epiphysen der Extremitäten nicht verdickt. Pirquet negativ. Reflexe gewöhnlich. Lungen und Herz gesund, Milz und Leber nicht vergrössert. Stuhl salbenartig, einmal während 24 Stunden.

Tabelle V a.

Fall V. Lasse L. 6 Mon. Grundnahrung: 600 g Milch + 300 g Wasser +
45 g Zucker + 27 g Weizenmehl

Datum	Körperge- wicht in kg	Nahrung	Urinmenge in cm ³	Spez. Ge- wicht	pH	Pro kg Körpergewicht						NH ₃ -K.	Ges.S.-K.	O.S.-K.	A/NH ₃
						N	NH ₃	A	O.S.	P ₂ O ₅	A + NH ₃				
29/9	6 870	Grundnahrung	543	1,010	5,56	324,1	17,4	13,4	17,7	181,8	30,8	5,4	9,5	5,5	0,77
30/9	6 920	96 Kal. pro kg (N-Substanz 23,3 g)	481	1,010	6,42	271,1	22,5	8,7	16,7	154,3	31,2	8,3	11,5	6,2	0,39
1/10	6 900	Gr.N. + 10 g Kasein	581	1,012	6,48	302,1	28,3	10,5	18,9	212,2	38,8	7,8	10,7	5,2	0,37
2/10	6 970	101 Kal. pro kg	482	1,013	7,04	304,3	33,5	4,8	21,0	264,7	38,3	11,5	13,1	6,9	0,14
3/10	7 070	(N-Substanz 31,2 g)	367	1,017	6,03	301,1	18,7	13,1	14,1	187,0	31,8	6,2	10,5	4,7	0,70
4/10	7 040	Gr.N. + 20 g Kasein	465	1,015	6,15	395,6	24,2	15,5	18,5	192,9	39,7	6,1	10,0	4,6	0,64
5/10	7 000	103 Kal. pro kg	267	1,021	5,93	358,5	27,7	13,9	26,2	174,7	41,6	7,7	11,6	7,3	0,50
9/10	7 050	(N-Substanz 39,1 g)	359	1,018	6,16	427,7	30,1	14,8	26,1	188,4	44,9	7,0	10,5	6,1	0,49
7/10	7 120	Gr.N. + 30 g Kasein	323	1,020	6,37	462,7	27,0	12,7	19,2	180,6	39,7	5,8	8,6	4,2	0,48
8/10	7 150	106 Kal. pro kg	309	1,016	6,00	355,5	16,9	10,2	11,4	165,8	27,1	4,7	7,6	3,2	0,60
9/10	7 170	(N-Substanz 47,0 g)	467	1,016	5,77	573,2	22,8	16,6	17,5	181,1	39,4	4,0	6,9	3,0	0,62

19/10	7 180	535	1,015	5,70	462,0	12,7	20,5	20,9	222,0	33,2	2,7	7,2	4,5	1,62
11/10	7 210	494	1,015	5,65	561,8	24,8	18,8	23,6	202,8	43,6	4,4	7,8	4,3	0,76
12/10	7 310	306	1,020	5,85	496,0	21,0	15,5	16,1	198,5	36,5	4,2	7,4	3,2	0,74
12/10	7 380	547	1,010	5,97	425,5	19,8	14,9	19,7	159,7	34,7	4,7	8,2	4,6	0,75
14/10	7 280	473	1,010	6,47	324,8	16,7	12,3	12,7	135,1	29,0	5,1	8,9	3,8	0,66
15/10	7 250	527	1,010	6,51	323,5	15,6	14,5	15,1	173,0	30,1	4,8	9,3	4,7	0,93
16/10	7 300	502	1,010	6,53	366,8	18,7	11,0	12,1	153,9	29,7	5,2	8,1	3,3	0,59
17/10	7 260	457	1,007	6,23	275,8	15,1	12,6	19,1	155,8	27,7	5,2	9,6	6,6	0,88
18/10	7 260	447	1,010	6,36	317,1	16,0	10,2	10,3	139,1	26,2	5,0	8,3	3,3	0,64
19/10	7 300	473	1,013	6,63	398,5	21,6	15,5	17,9	195,7	37,1	5,4	9,8	4,5	0,72
20/10	7 340	399	1,014	6,08	354,7	27,2	17,1	15,4	188,9	44,3	7,7	12,5	4,4	0,63
21/10	7 400	434	1,014	6,01	346,0	26,6	17,6	16,4	219,9	44,2	7,7	12,8	4,7	0,66
22/10	7 480	483	1,013	5,68	361,6	24,5	17,4	14,5	226,8	41,9	6,8	11,7	4,0	0,71
23/10	7 450	470	1,013	6,00	334,4	26,4	19,6	22,7	210,7	46,0	8,5	14,3	6,8	0,69
24/10	7 420	426	1,014	6,60	350,2	22,4	18,9	23,4	200,9	41,3	6,4	11,8	6,7	0,85
25/10	7 490	555	1,011	6,86	285,3	26,4	13,3	20,2	185,2	39,7	9,2	13,9	7,1	0,50
26/10	7 480	490	1,010	6,15	268,6	16,1	12,4	13,9	149,4	28,5	6,0	10,6	5,2	0,77
27/10	7 480	497	1,010	6,48	252,5	16,1	10,6	20,2	147,5	26,7	6,4	10,6	8,0	0,66
28/10	7 510	396	1,011	6,55	263,6	17,4	13,2	18,6	158,2	30,6	6,6	11,6	7,0	0,76
29/10	7 600	539	1,010	6,86	432,6	24,8	12,1	27,2	188,7	36,9	5,7	8,5	6,3	0,49
30/10	7 630	472	1,010	6,88	293,8	20,3	9,9	19,3	194,2	30,2	6,9	10,3	6,6	0,49
31/10	7 560	464	1,012	6,19	359,0	14,1	14,1	22,1	163,2	28,2	4,5	8,4	6,2	0,88

Grundnahrung
90 Kal. pro kg
(N-Substanz 23,3 g)

Gr.N. + 100 g Ei
112 Kal. pro kg
(N-Substanz 35,5 g)

Grundnahrung
88 Kal. pro kg
(N-Substanz 23,3 g)

Tabelle V b.
Fall V. Grundnahrung: 600 g Milch + 300 g Wasser + 45 g Zucker + 27 g Weizenmehl

Datum	Nahrung	Grenzwerte von pH	Urin- menge in cm ³	Durchschnittlich im Tage									
				Pro kg Körpergewicht						NH ₃ -K	Ges.-K	O ₂ -K	A/NH ₃
				N	NH ₃	A	O.S.	P ₂ O ₅	A+NH ₃				
29/10—30/10	Grundnahrung 96 Kal. pro kg	5,56—6,42	512	297,6	20,0	11,1	17,2	168,1	31,1	6,7	10,4	5,8	0,55
1/10—3/10	Gr.N. + 10 g Kasein 101 Kal. pro kg	6,03—7,04	477	322,5	27,3	9,5	18,0	221,3	36,8	8,5	11,4	5,6	0,85
4/10—6/10	Gr.N. + 20 g Kasein 103 Kal. pro kg	5,93—6,36	364	395,3	27,3	14,7	23,6	185,3	42,0	9,9	10,6	6,0	0,54
7/10—9/10	Gr.N. + 30 g Kasein	5,77—6,27	366	464,1	22,3	13,2	16,0	175,8	35,4	4,8	7,6	3,4	0,59
10/10—12/10	106 Kal. pro kg	5,65—5,85	445	506,6	19,5	18,3	20,2	207,8	37,8	3,9	7,5	4,0	0,94
13/10—15/10	Grundnahrung	5,97—6,51	516	357,9	17,4	13,9	15,9	155,9	31,3	4,8	8,7	4,8	0,80
16/10—18/10	90 Kal. pro kg	6,23—6,53	469	319,9	16,6	11,3	13,8	149,6	27,9	5,1	8,6	4,3	0,68
19/10—21/10	Gr.N. + 100 g Ei	6,01—6,63	469	366,4	21,8	16,7	16,6	204,8	38,5	6,9	11,4	4,2	0,67
22/10—24/10	112 Kal. pro kg	5,68—6,60	459	348,8	25,1	18,6	20,2	212,8	43,7	7,2	12,5	5,8	0,74
25/10—27/10	Grundnahrung	6,15—6,48	514	268,8	19,5	12,1	18,1	160,7	31,6	7,3	11,8	6,7	0,62
28/10—31/10	88 Kal. pro kg	6,19—6,86	490	337,3	19,2	12,3	24,3	176,1	31,5	5,8	9,5	6,5	0,93

Die Versuchszeit umfasste 33 Tage. Die Gewichtszunahme war währenddessen regelmässig (6 870—7 560 g), doch blieb sie in den Versuchstagen zwischen dem 13. und 18. X. ziemlich konstant. Die Temperatur war normal ausser am 5. X., wo sie auf 38° stieg. Erbrechen ist nicht vorgekommen. Die Zimmertemperatur schwankte zwischen 18 und 22°.

Der Zweck der Versuchsreihe war zunächst, die Wirkung gesteigerter Kaseindosen zu ermitteln. Als das Kasein auf 30 g im Tage gestiegen war, zeigte das Kind jedoch Unlust, die Milchmischung des Tages zu verzehren, und da zu befürchten war, dass ein Teil der Nahrung darum unverzehrt bleiben würde oder Erbrechen folgte, wurde die Kaseindosis nicht weiter erhöht, sondern 6 Tage lang mit der Dosis von 30 g fortgefahren und dann zu der Grundnahrung zurückgekehrt. Um auch die Wirkung des Eies zu beobachten, wurde an die Periode eine Eiperiode angeschlossen, wobei zu der Grundnahrung 100 g Ei zugesetzt wurden. Diese Menge wurde als die grösstmögliche angesehen, ohne dass man zu befürchten brauchte, dass das Kind etwas übriglassen werde.

Die Untersuchungsergebnisse sind aus den Tabellen V a, V b, V c und den Kurven 2, 5 und 8 zu ersehen. Aus denselben geht hervor, dass in der Kaseinperiode

steigen	A_s	11,1—18,3
	$A + NH_3$	31,1—37,4
	O.S.	17,2—20,2
sinken	NH_3	20,0—19,5
	NH_3 -K.	6,7— 3,9
	Ges.S.-K.	10,4— 7,5
	O.S.-K.	5,8— 4,0

Die Veränderungen sind dieselben wie in den Kaseinperioden der früheren Fälle, abgesehen davon, dass auch NH_3 in diesem Fall ein wenig gesunken ist. Während der ersten Kaseintage, d. h. bei den Kaseinzusätzen von 10—20 g, ist die NH_3 -Menge anfangs recht hoch, und vor allem deswegen sind auch der NH_3 und der Ges.S.-Koeffizient während dieser Zeit gestiegen. Erst bei der Dosis von 30 g sinkt NH_3 wieder, und ebenso gehen die erwähnten Koeffizienten unter ihre früheren Werte herab. Die Veränderungen von A waren während der Kaseinperiode von ganz anderer Art als die von NH_3 . Sie zeigten eine andauernde Steigerung. Das Verhältnis A/NH_3 ,

das anfangs kleiner wurde, begann infolgedessen anzuwachsen und wurde grösser, als es vor der Periode gewesen war.

Zu Anfang jedes Kaseinzusatzes steigt die pH zuerst etwas, doch beginnt sie alsbald zu sinken und zeigt, während der Kaseinzusatz gleichgros bleibt, eine andauernde Abnahme (in der Zeit vom 6.—12. X. 6,27—5,85). Gleichzeitig ist die Pufferung erhöht.

Während der Eiperiode

steigen	NH_3	16,6—25,1
	A	11,3—18,6
	A + NH_3	27,9—43,7
	O.S.	13,8—20,2
	NH_3 -K.	5,1— 7,2
	Ges.S.-K.	8,6—12,5
	O.S.-K.	4,3— 5,8

Wie aus dem Obigen hervorgeht, steigen NH_3 , A und O.S. relativ auf dieselbe Weise, wie auch die auf ihnen beruhenden Koeffizienten untereinander in demselben Verhältnis. Eine Rückkehr zu niedrigeren Werten ist deutlich bei dem Übergang zurück zu der Grundnahrung zu beobachten. Es ist zu beachten, dass die durch die Eiperiode verursachte Erhöhung von NH_3 und der Koeffizienten gegenüber den durch das Kasein hervorgerufenen Veränderungen eine ganz entgegengesetzte ist.

pH ist während der Eiperiode deutlich niedriger als während der an diese grenzenden Grundnahrungsperioden. Eine bemerkenswertere Konzentration des Harns oder eine Verminderung der Harnmenge ist während der Eiperiode nicht zu finden.

Die N-Menge stieg während der Kaseinperiode andauernd und kehrte in der darauffolgenden Phase schnell bis in die Nähe ihrer früheren Werte zurück. Nach ihrer Erhöhung, wie natürlich am Anfang der Eiperiode, geht sie dagegen bei der Fortsetzung der Periode herab. Eine Verschiedenheit in der Wirkung des Kaseins und des Eies tritt auch darin hervor, dass NH_3 , O.S. und die Koeffizienten nach der Kaseinperiode kleiner als vor derselben, dagegen nach der Eiperiode grösser als vor dieser sind.

Tabelle V c. Lasse L.

Datum	Uhr	Nahrung	Stuhlbeschaffenheit	pH
29/9	16.30	Grundnahrung	Paste, gelbbraun	8,04
30/9	9.00		Salbe, "	8,00
1/10	12.30	Kasein 10 g	Weich, graubraun	6,91
	17.00		Salbe, "	8,32
2/10	16.30		" "	7,20
3/10	15.30		" "	8,51
4/10	11.00	Kasein 20 g	Paste "	8,94
	12.30		" "	8,70
5/10	9.00		" "	7,96
	11.00		" "	7,65
	16.00		" " voluminös	7,23
	19.00		Weich, gelbbraun, voluminös	6,84
6/10	5.00		" "	6,79
	13.00		" "	7,47
7/10	9.00	Kasein 30 g	Etwas fester, jedoch noch voluminös	7,19
8/10	5.00		Salbe, gelbbraun	7,61
	12.00		" "	7,12
9/10	8.30		" "	8,17
	13.30		Paste, "	7,73
	16.10		Salbe, "	7,08
10/10	9.30		Paste, "	8,00
	17.30		" graugelb	7,61
11/10	8.30		" graugelbbraun	7,46
12/10	9.30		" "	7,41
13/10	12.30	Grundnahrung	" "	8,88
	14.00		Salbe "	7,69
14/10	8.45		Paste, braun	8,60
	12.30		" "	7,92
15/10	17.30		" graubraun	8,70
16/10	12.30		" braun	8,40
	18.45		Weich, gelb	6,17
17/10	17.20		Paste, weissgrau	8,12
18/10	16.30		" "	8,52

Datum	Uhr	Nahrung	Stuhlbeschaffenheit	pH
19/10	14.00	Ei 100 g	Paste, weissgrau	8,64
21/10	9.00		» gelbbraun	7,91
22/10	17.30		Salbe »	6,78
	22.30		» »	7,04
23/10	13.30	Grundnahrung	» »	7,66
25/10	11.00		Paste, »	7,28
	14.30		Weich, gelb, schleimig	6,62
27/10	13.30		Paste, braun	8,16
29/10	13.50		» gelbbraun	8,77
	16.30		» »	8,72
30/10	14.30		» grau	8,40
31/10	10.45		» gelb	8,55
	18.15		» graubraun	8,20

Die pH der Fäzes ist zu Beginn der Untersuchungsreihe 8,00–8,04 und nahm bei der Erhöhung der Kaseindosis, von unbedeutenden Ausnahmen abgesehen, noch bis auf 8,94 zu. Am 5. X. hatte das Kind Fieber ($<38,2^{\circ}$). An diesem wie auch an dem folgenden Tag waren die Stühle häufiger, und die pH sank. Die Konsistenz war sehr wässrig, schäumend und voluminös. Es schien, als ob die reichlich mit Wasser durchtränkten und infolgedessen aufgequollenen Fäzes geeignet wären, die Darmperistaltik zu erregen, was die relativ niedrige pH im Gefolge gehabt hätte. Jenachdem die Fäzes später fester und weniger voluminös werden, steigt die pH. Doch ist die Darmtätigkeit fortgesetzt einigermassen labil, und die pH bleibt relativ niedrig und erreicht konstant die gleichen Werte erst früher und später während der Grundnahrung.

Während der Eiperiode beruhigt sich der Darm endgültig. Die Stühle sind da fest und kommen, wie während der Grundnahrungsperiode, 1–2 mal während 24 Stunden.

Fall VI. Jorma S., geboren am 24. III. 26, Alter 6 Monate, uneheliches Kind. Vater Maler, Mutter Dienstmagd, beide gesund. Hereditär nichts zu erwähnen. Gravidität und Partus waren normal. Gewicht bei der Geburt 3 500 g. Das Kind bekam 1 Woche

lang die Brust, dann $\frac{1}{2}$ Milch + Zucker. Es wurde vom 17. IV. ab in der Anstalt Lastenlinna gepflegt und erhielt anfangs Muttermilch und Milchmischungen; am 19. VI. wurde es abgesetzt, und vom 19. VIII. an bestand die Nahrung in $\frac{2}{3}$ Milch + Zucker + Weizenmehl. Im August mehrere Tage Diarrhöe; infolgedessen wurde bis zum 25. IX. Quark als Zusatznahrung gegeben. Seit seinem zweiten Monat hatte das Kind leichten Husten und dann und wann ganz unbedeutende Temperaturerhöhungen. Magen vom August an in Ordnung. Die Gewichtszunahme war regelmässig. Geistige Entwicklung normal. In das Kinderkrankenhaus aufgenommen am 27. IX. 26.

Status praesens am 27. IX. 26. Gewicht 6 730 g, Länge 69 cm. Elastizität und Turgor der Haut gewöhnlich. Pirquet negativ. Keine Zähne. Keine rachitischen Symptome. Reflexe gewöhnlich. Herz und Lungen gesund. Leber und Milz nicht vergrößert. Stuhl einmal während 24 Stunden, hart pastös.

Die Versuchszeit umfasste 43 Tage. Die Gewichtszunahme war währenddessen regelmässig (6 770—7 720 g), während der Zusatznahrung schneller als während der Grundnahrung. Am 24. X. Schnupfen, leichter Husten und Temperatur 38° ; in den Lungen sind keine Veränderungen zu konstatieren. Am 25. X. sind die erwähnten Symptome verschwunden. Das Kind hat am 5. X. 95 g und am 31. X. 25 g erbrochen.

Der Zweck der Versuchsreihe war zunächst, die Wirkung einer höchstmöglichen Kaseinmenge auf die Azidität des Harns und der Fäzes nachzuweisen. Um das Kind an den Genuss grosser Kaseinmengen zu gewöhnen, ohne dass es sich weigerte zu essen oder sich erbrach, wurde zunächst mit einer Dosis von 10 g begonnen, aber diese — anders als wie in dem gleichzeitig untersuchten Fall V — schon am folgenden Tag auf 20 g und am dritten auf 30 g erhöht. Da verriet das Kind jedoch Unlust, seine Nahrung zu verzehren, und die Erhöhung der Dosis auf einen grösseren Betrag schien unmöglich. Da es wahrscheinlich war, dass man in dem gleichzeitig untersuchten Fall V mittels langsamer erfolgender Kaseinzusätze die Wirkung auch hoher Kaseindosen leichter ohne nachteilige Störungen von aussen feststellen konnte, wurde die Verabreichung von Kasein im Fall VI abgebrochen und zu der Grundnahrung zurückgegangen. Danach wurde zu der Reihe eine mit der Kaseinperiode des vorhergehenden Falles analoge Eiperiode hinzugefügt, in der der Betrag der Zusatzdosen von 25 g auf 75 g anstieg. Nach der neuen Grundnahrungsperiode wurde noch eine Eigelbperiode angeschlossen, weil der Zustand des Kindes trotz der Länge der Reihe gut und das Kind munter erschien.

Tabelle VI a.

Fall VI. Jorna S. 6 Mon. Grundnahrung: 600 g Milch + 300 g Wasser + 54 g Zucker + 27 g Weizenmehl.

Datum	Körperge- wicht in g	Nahrung	Urinmenge in cm ³	Spez. Ge- wicht	pH	Pro kg Körpergewicht						NH ₃ -K.	Ges.-S.-K.	O.S.-K.	A/NH ₃
						N	NH ₃	A	O.S.	P ₂ O ₅	A + NH ₃				
20/9	6 770	Grundnahrung 103 Kal. pro kg (N-Substanz 21,7 g)	476	1,011	6,20	291,8	15,5	9,1	12,9	150,3	24,6	5,3	8,4	4,4	0,59
20/9	6 800		520	1,009	5,96	221,8	14,1	11,5	12,2	168,2	25,6	6,3	11,5	5,5	0,82
1/10	6 800	Gr.N. + 10 g Kasein 107 Kal. pro kg (N-Substanz 23,9 g)	476	1,011	6,38	290,5	17,5	12,0	16,8	189,9	29,5	5,2	10,1	5,8	0,68
2/10	6 900	Gr.N. + 20 g Kasein 111 Kal. pro kg (N-Substanz 37,5 g)	348	1,017	6,31	471,6	20,7	12,6	19,8	199,7	33,3	4,4	7,1	4,2	0,61
3/10	6 900	Gr.N. + 30 g Kasein 115 Kal. pro kg (N-Substanz 45,4 g)	264	1,026	6,27	420,9	27,2	12,6	19,6	225,7	39,8	6,5	9,5	4,7	0,47
4/10	6 980	Grundnahrung 100 Kal. pro kg (N-Substanz 21,7 g)	397	1,014	6,79	335,6	23,9	9,7	12,3	204,8	33,6	7,1	10,0	3,7	0,40
5/10	6 930		374	1,015	6,00	330,8	16,2	14,8	21,2	174,9	31,0	4,6	8,8	6,0	0,92
6/10	6 950		505	1,011	6,17	261,5	21,8	13,0	18,5	193,3	34,8	8,3	13,3	7,1	0,60
7/10	6 960		428	1,012	6,54	270,6	17,8	8,6	13,8	167,3	26,4	6,6	9,8	5,1	0,48
8/10	6 950		430	1,012	6,21	281,5	11,1	9,9	10,4	148,5	21,0	4,0	7,5	3,7	0,89
9/10	6 960	Gr.N. + 25 g Ei	521	1,012	6,50	404,8	16,5	11,3	13,2	182,9	27,8	4,1	6,9	3,3	0,68
10/10	7 000	106 Kal. pro kg (N-Substanz 24,7 g)	484	1,011	6,40	553,1	26,6	12,8	13,3	185,3	39,4	4,8	7,1	2,4	0,48
11/10	6 950		546	1,011	6,07	392,8	24,4	14,1	18,8	187,9	38,5	6,2	9,8	4,8	0,58

12/10	7 000	Gr.N. + 50 g Ei	493	1,011	5,92	711,3	15,8	16,9	20,9	205,7	32,7	2,2	4,6	2,9	0,07
-------	-------	-----------------	-----	-------	------	-------	------	------	------	-------	------	-----	-----	-----	------

(N-Substanz 24,7 g)	6 950	546	1,011	6,07	392,8	24,4	14,1	18,8	187,0	38,5	6,2	9,8	4,8	0,58
Gr.N. + 50 g Ei 111 Kal. pro kg (N-Substanz 27,8 g)	7 000 7 050 7 050	493 533 507	1,011 1,010 1,011	5,92 5,98 6,16	711,3 336,4 381,1	15,8 14,4 14,5	16,9 15,9 15,5	20,9 166,3 188,4	32,7 30,3 30,3	2,2 4,3 3,8	4,6 9,0 8,0	2,9 4,7 4,1	1,07 1,11 1,09	
Gr.N. + 75 g Ei 116 Kal. pro kg (N-Substanz 30,8 g)	7 050 7 150 7 200 7 210 7 250 7 280	589 528 486 491 439 442	1,011 1,012 1,013 1,012 1,013 1,012	6,06 6,35 5,66 5,62 6,47 6,20	459,5 443,1 418,5 374,5 375,4 358,2	17,4 21,3 22,2 19,8 19,7 21,9	21,7 17,7 18,9 12,6 15,1 16,1	14,0 14,2 15,6 14,1 14,0 12,9	208,9 200,9 199,8 192,0 176,8 182,1	3,8 3,8 4,1 5,3 5,3 6,1	8,5 8,8 9,8 8,6 9,3 10,6	3,0 3,6 3,7 4,2 3,7 3,6	1,25 0,83 0,85 0,64 0,77 0,74	
Grundnahrung 95 Kal. pro kg (N-Substanz 21,7 g)	7 330 7 370 7 370 7 500 7 320 7 330 7 450 7 460	504 480 442 524 598 432 557 445	1,012 1,010 1,010 1,009 1,012 1,011 1,009 1,011	6,11 6,57 6,58 5,69 5,78 6,26 6,64 6,55	419,4 260,5 203,9 314,4 388,0 300,6 269,2 208,8	17,3 19,3 17,5 14,3 13,7 15,9 16,1 14,0	14,8 11,7 8,4 15,3 15,9 15,4 9,7 10,4	17,6 16,7 18,5 19,6 204,2 174,5 152,5 139,6	174,5 160,2 125,8 167,7 204,2 174,5 152,5 139,6	32,1 31,0 25,9 29,6 29,6 30,3 25,8 24,4	4,1 7,4 8,6 4,5 3,5 5,0 6,0 6,7	7,7 11,9 12,7 9,4 7,6 10,1 9,6 11,7	4,2 6,4 9,1 6,2 2,5 5,1 6,2 8,9	0,85 0,61 0,48 1,08 1,16 1,02 0,61 0,75
Gr.N. + 36 g Ei 111 Kal. pro kg (N-Substanz 27,3 g)	7 400 7 440 7 470 7 510 7 570 7 600	389 405 458 349 342 394	1,014 1,012 1,013 1,014 1,016 1,012	6,46 5,60 5,87 6,06 6,04 5,84	233,9 272,2 404,7 195,2 266,6 324,1	17,1 16,4 17,3 17,7 19,3 19,4	16,8 20,7 20,5 18,1 19,0 19,7	21,9 17,4 21,1 16,4 17,8 15,8	187,3 203,9 199,9 184,0 182,5 178,3	33,9 37,1 37,8 35,8 38,3 39,1	7,3 6,0 4,3 9,0 7,8 6,0	14,5 13,6 9,4 18,3 14,4 12,1	9,3 6,4 5,2 8,4 6,7 4,9	0,98 1,25 1,18 1,08 0,98 1,02
Grundnahrung 91 Kal. pro kg (N-Substanz 21,7 g)	7 670 7 640 7 610 7 650 7 680 7 680 7 720	508 422 427 533 456 454 510	1,012 1,016 1,011 1,009 1,011 1,010 1,010	5,94 5,99 6,43 6,28 6,18 6,19 6,19	314,6 273,4 263,7 383,2 285,0 333,9 353,4	21,2 19,3 17,7 13,9 10,7 14,2 13,9	19,2 13,3 13,5 11,2 12,2 13,1 14,9	14,8 184,5 156,0 122,6 134,2 141,9 154,6	180,2 37,0 30,5 25,1 22,9 27,3 28,8	40,4 7,1 6,4 3,6 3,8 4,2 3,9	6,7 7,1 6,4 3,6 3,8 4,2 3,9	12,8 13,5 11,5 6,5 8,0 8,0 8,1	4,7 4,8 4,6 3,1 4,5 4,2 3,8	0,91 0,91 0,79 0,80 1,13 0,91 1,07

Tabelle VI b.

Fall VI. Grundnahrung: 600 g Milch + 300 g Wasser + 54 g Zucker + 27 g Weizenmehl.

Datum	Nahrung	Grenzwerte von pH	Durchschnittlich im Tage											NH ₃ -K.	Ges. S.-K.	O ₂ -K.	A/NH ₃
			Urin- menge in cm ³	Pro kg Körpergewicht						A + NH ₃							
				N	NH ₃	A	O.S.	P ₂ O ₅									
29/9—30/9	Grundnahrung 103 Kal. pro kg	5,96—6,20	498	256,8	14,8	10,3	12,6	159,3	25,1				5,8	9,8	4,9	0,70	
1/10—2/10	Gr.N. + 10—30 g Kasein 107—115 Kal. pro kg	6,27—6,38	363	394,3	21,8	12,4	18,7	204,8	34,2				5,5	8,7	4,7	0,57	
4/10—5/10	Grundnahrung	6,00—6,79	392	316,0	20,6	12,5	17,4	191,0	33,1				6,5	10,5	5,5	0,61	
7/10—8/10	100 Kal. pro kg	6,21—6,54	429	276,1	14,5	9,3	12,1	157,9	23,8				5,2	8,6	4,4	0,64	
9/10—11/10	Gr.N. + 25 g Ei 106 Kal. pro kg	6,07—6,50	517	450,2	22,5	12,7	15,1	185,1	35,2				5,0	7,8	3,4	0,57	
12/10—14/10	Gr.N. + 50 g Ei 111 Kal. pro kg	5,92—6,16	511	476,3	14,9	16,2	17,4	186,8	31,1				3,1	6,5	3,7	1,09	
15/10—17/10	Gr.N. + 75 g Ei	5,66—6,35	534	440,4	20,3	19,4	14,6	203,2	39,7				4,6	9,0	3,4	0,96	
18/10—20/10	116 Kal. pro kg	5,62—6,47	457	369,4	20,5	14,6	13,7	183,6	35,1				5,5	9,5	3,9	0,71	
21/10—23/10	Grundnahrung	6,11—6,58	475	294,6	18,0	11,6	17,6	153,5	29,6				6,1	10,1	6,0	0,64	
24/10—28/10	95 Kal. pro kg	5,69—6,64	511	298,2	14,6	13,4	16,0	167,7	28,0				4,9	9,4	5,4	0,91	
29/10—31/10	Gr.N. + 36 g Eigelb 111 Kal. pro kg	5,60—6,46	417	303,6	16,9	19,3	20,1	197,0	36,2				5,6	12,0	6,6	1,14	
1/11—3/11	Grundnahrung	5,84—6,60	362	262,0	18,8	18,9	16,7	181,6	37,7				7,2	14,4	6,4	1,01	
4/11—6/11	Grundnahrung	5,94—6,43	486	283,9	19,2	16,8	13,4	173,6	36,0				6,7	12,7	4,7	0,88	
7/11—10/11	91 Kal. pro kg	6,18—6,28	488	340,4	13,2	12,8	12,6	138,3	26,0				3,9	7,6	3,7	0,97	

Die Nahrung und die Untersuchungsergebnisse werden des näheren aus den Tabellen VI a, VI b, VI c und den Kurven 3, 6 und 9 ersichtlich.

Trotz der Kürze der Kaseinperiode kann man sagen, dass die während derselben eingetretenen Veränderungen in der Azidität des Harnes von ähnlicher Art wie bei den früheren Kaseinuntersuchungen sind. Alle einfachen Werte sind gestiegen und die Koeffizienten kleiner geworden. NH_3 ist hier, wie in den Anfangsteilen der früheren Kaseinfälle, schneller als A angewachsen und das Verhältnis A/NH_3 mithin vermindert. Während sich die Pufferung schnell erhöht hat, ist pH gestiegen.

Die schliessliche Wirkung der steigenden Eiportionen ergibt sich aus den Werten der drei letzten Tage der Eiperiode, aus denen in der Hauptsache dieselben Erscheinungen wie in den Eiperioden der früheren Fälle zu konstatieren sind. Dabei

steigen	NH_3	14,5—20,5
	A	9,3—14,6
	$\text{A} + \text{NH}_3$	23,8—35,1
	O.S.	12,1—13,7
	$\text{NH}_3\text{-K.}$	5,2— 5,5
	Ges.S.-K.	8,6— 9,5

Ausnahmsweise ist der O.S.-Koeffizient gesunken (4,4—3,9). Die Steigerungen der übrigen Werte waren, wie im Fall V, ungefähr gleichgross. Die Zunahme war jedoch nicht regelmässig, sondern im Gegenteil waren die Koeffizienten während der kleinen Eiportionen niedriger als bei der Grundnahrung. Auch NH_3 war anfangs schwankend und namentlich in bezug auf die N-Ausscheidung klein, um im weiteren Verlauf der Periode anzusteigen. Bemerkenswert ist die Höhe der N-Ausscheidung während der Dosen 24—50 g und dass diese während der Dosis von 75 g zu sinken beginnt, eine Erscheinung, die in den früher besprochenen Fällen (III und V) im weiteren Verlauf der Eiperioden beobachtet wurde. Durch diesen Umstand vor allem wird auch die Verminderung der Koeffizienten in der ersten Hälfte der Eiperiode erklärt.

Tabelle VI c. Jorma S.

Datum	Uhr	Nahrung	Stuhlbeschaffenheit	pH
20/9		Grundnahrung		
20/9	6.00		Fest, graubraun	8,42
	9.30		" "	8,26
1/10	1.00	Kasein 10 g	" "	8,24
2/10	1.00	" 20 g	" "	8,70
	8.45		Salbe, "	8,45
3/10	15.00	" 30 g	Paste, "	8,13
	17.00		" "	8,45
4/10	5.00	Grundnahrung	Fest, grau	8,20
	8.40		" "	8,29
	12.00		" "	8,51
	14.30		" "	8,66
5/10	17.00		Paste, graubraun	8,59
	20.00		" "	8,50
6/10	20.00		Hart, "	8,32
8/10	20.30		Salbe, "	7,92
9/10	6.00	Ei 25 g	Wässerig, gelb	7,13
10/10	15.00		Paste, gelbbraun	8,31
	21.00		" "	8,45
11/10	14.15		" "	8,31
	21.00		" "	8,17
12/10	13.00	Ei 50 g	" "	8,38
	16.20		" "	8,68
	20.00		" "	8,82
13/10	13.45		" "	8,56
14/10	16.00		" "	8,76
	20.00		" "	8,70
15/10	15.00	Ei 75 g	" "	8,65
16/10	8.45		Weich, gelbbraun	7,64
17/10	7.00		Fest, braun	8,20
	9.00		Paste, gelbbraun	7,82
18/10	9.30		Salbe, gelb	7,78
19/10	17.00		Fest, graubraun	8,60

Datum	Uhr	Nahrung	Stuhlbeschaffenheit	pH
20/10	24.30	Grundnahrung	Fest, graubraun	8,42
	13.00		" "	8,39
	15.00		" "	8,04
21/10	1.30		" "	8,39
	12.00		" "	8,42
	17.00		Fest, gelb	7,77
22/10	11.00		" graubraun	8,78
	17.30		" "	8,81
22/10	12.45		Weich, gelb	6,75
25/10	1.00		Fest, graubraun	7,78
26/10	11.45		" "	7,58
27/10	12.30		" weissgrau	7,78
28/10	15.30	Eigelb 36 g	" "	8,72
29/10	13.50		" graubraun	8,41
30/10	17.40		" "	8,40
31/10	9.00		Paste, gelb	8,56
	12.30		" "	8,00
	17.00		" "	8,12
1/11	6.30		Fest, trocken, gelbbraun	8,55
	17.00		" " "	8,06
2/11	13.30		" graubraun	8,24
	19.00		" "	8,20
3/11	9.15		" "	8,40
	13.00		" "	8,40
	13.30		" "	8,40
4/11	9.00	Grundnahrung	Weich "	7,28
	12.45		" gelb, schleimig	6,26
5/11	13.30		Paste, weissgrau	7,69
6/11	12.30		" "	6,98
7/11	13.30		Fest, graubraun	8,52
11/11	16.30		" "	8,43

pH hat während der fraglichen Periode im allgemeinen eine sinkende Tendenz gezeigt, während zugleich auch die Pufferung stärker gewesen ist.

Die Wirkung des Eigelbs ist in allem Wesentlichen von gleicher Art wie die der grösseren Eiportionen, d. h. alle Werte ausser pH steigen.

NH ₃	14,6—18,8
A	13,4—18,9
A + NH ₃	28,0—37,7
O.S.	16,0—16,7
NH ₃ -K.	4,9— 7,2
Ges.S.-K.	9,4—14,4
O.S.-K.	5,4— 6,4

pH sinkt deutlich, und bei der Rückkehr zu der Grundnahrung steigt sie wieder, trotzdem die Pufferung auffallend schwächer geworden ist.

Die N-Ausscheidung vermindert sich während der Eigelbperiode und ist an deren Schluss kleiner als sowohl früher wie später während der Grundnahrungsperiode. Die Wirkung des Eigelbs äussert sich auch darin, dass in der darauffolgenden Grundnahrungsperiode die Stickstoffausscheidung grösser als vor der Periode ist. Was den Fall als ganzen betrifft, ist zu bemerken, dass NH₃, A und O.S. sowie sämtliche Koeffizienten nach dem Kasein und Eigelb kleiner als unmittelbar vor den Perioden sind. Dagegen sind nach der Eiperiode NH₃, A, O.S. sowie der Ges.S.- und der O.S.-Koeffizient grösser und der NH₃-Koeffizient etwas kleiner als direkt vor dem Eizusatz.

Die pH der Fäzes ist in dem Fall schon während der die Reihe einleitenden Grundnahrung sehr hoch (8,24—8,42) und steigt während des Kaseins weiter an. Der Stuhl kommt 1—2 mal während 24 Stunden und ist seiner Konsistenz nach harter Fettseifenstuhl. Während der Eiperiode sinkt die pH von dem vorhergehenden Fall abweichend nicht, sondern bleibt fortgesetzt hoch, und der Stuhl ist zugleich andauernd fest, gelblich und ungefähr ebenso häufig wie früher. Während der Eiportionen von 50 g hat die pH durchschnittlich ihren Höhepunkt erreicht, der Stuhl ist da pastös, bisweilen salbenartig. Während der Grundnahrung am 21. X.—28. X. war die pH dagegen

schwankender, indem sie sowohl hohe ($< 8,81$) als verhältnismässig niedrige ($> 6,75$) Werte zeigte. Die Konsistenz war die ganze Zeit hindurch wie am Anfang der Reihe und die Häufigkeit wie in den vorhergehenden Perioden. Bei dem Eigelb waren die Schwankungen der pH wieder unbedeutender ($8,00 - 8,56$), und erst nach Abschluss der Periode, allerdings noch während der Eigelbstühle, sinkt die pH bis auf $6,26$. Möglicherweise ist die Erklärung zu diesem Sinken darin zu finden, dass die Säureausscheidung im Magen während der beginnenden Grundnahrungsperiode kleiner als vorher war und die mit der Abnahme der Salzsäureausscheidung reflektorisch davon abhängige gleichzeitige Sekretion von Darmflüssigkeit gleichfalls abgenommen (DEMUTH) und so eine Senkung der pH verursacht hat.

Während der Ei- und Eigelbnahrung ist also die pH der Fäzes ungefähr ebenso hoch wie bei der Grundnahrung geblieben, trotzdem die Pufferung der Nahrung zugenommen hat.

Fall VII. Jaakko M., geboren am 27. VIII. 26, Alter 2 Monate, uneheliches Kind. Vater 27jähriger Buchhalter, Mutter 28jährige Bäckerin, beide gesund. Hereditär nichts zu bemerken. Gravidität und Partus waren normal. Gewicht bei der Geburt $3\,320$ g. Das Kind wurde während seiner ganzen Lebenszeit in einem Kinderheim gepflegt. Es hat nicht die Brust, sondern anfangs $\frac{1}{3}$ Milch, vom 5. X. ab halb Milch sowie ausserdem Zucker und Mehlgemische bekommen. Vom 20. X. war die Tagesration 900 g. Der Magen war immer in Ordnung und das Kind stets fieberfrei. Geistige Entwicklung normal. In das Kinderkrankenhaus aufgenommen am 28. X. 26.

Status praesens am 28. X. 26. Gewicht $4\,580$ g, Länge 58 cm. Elastizität und Turgor der Haut normal. Pirquet negativ. Craniotabes, leichter Rosenkranz; Wirbelsäule und Extremitäten normal. Reflexe gewöhnlich. Lungen und Herz gesund. Milz und Leber nicht vergrössert. Stuhl 1—2 mal während 24 Stunden, pastös.

Die Versuchszeit umfasste 10 Tage. Die Gewichtszunahme war währenddessen regelmässig ($4\,510 - 4\,880$ g), die Temperatur normal. Zimmertemperatur $18 - 22^{\circ}$.

Am 1. XI., 2. XI., 5. XI., 8. XI. und 9. XI. erbrach das Kind $20 - 50$ g täglich.

Die Versuchsreihe bezweckte, die Wirkung des Eigelbs auf

Tabelle VII a.

Fall VII. Jaakko M. 2 Mon. Grundnahrung: 450 g Milch + 450 g
Haferschleim + 45 g Zucker.

Datum	Körperge- wicht in g	Nahrung	Urinmenge in cm ³	Spez. Ge- wicht	pH	Pro kg Körpergewicht						NH ₃ -K.	Ge ₈ -K.	O.S.-K.	⁶ HN/V
						N	NH ₃	A	O.S.	P ₂ O ₅	A + NH ₃				
1/11	4 510	Grundnahrung 105 Kal. pro kg (N-Substanz 14,4 g)	587	1,005	5,93	325,4	20,8	22,1	22,9	218,7	42,9	6,4	13,2	7,0	1,06
2/11	4 650		537	1,006	6,65	300,3	21,9	16,8	24,9	190,3	38,7	7,3	12,9	8,3	0,76
3/11	4 660		620	1,006	6,31	279,4	20,0	18,6	17,0	194,2	38,6	7,1	13,8	6,1	0,93
4/11	4 660	Gr.N. + 30 g Eigelb 124 Kal. pro kg (N-Substanz 19,1 g)	558	1,006	5,65	389,2	21,1	23,9	21,1	229,9	45,0	5,4	11,6	5,4	1,14
5/11	4 700		594	1,006	5,98	328,6	27,8	25,3	25,3	245,2	53,1	8,5	16,2	7,7	0,91
6/11	4 830		587	1,006	6,29	334,2	29,2	26,7	21,4	260,1	55,9	8,7	16,7	6,4	0,92
7/11	4 780		477	1,006	5,66	269,4	26,3	23,9	20,0	231,5	50,2	9,8	18,7	7,4	0,91
8/11	4 890		644	1,006	5,68	375,3	32,7	29,0	32,7	297,6	61,7	8,7	16,4	8,7	0,89
9/11	4 930		543	1,007	5,70	380,0	32,6	27,5	27,7	262,1	60,1	8,6	15,8	7,3	0,85
10/11	4 880		547	1,007	5,97	403,5	35,9	29,1	30,5	278,0	65,0	8,9	16,4	7,6	0,81

Tabelle VII b.

Fall VII. Grundnahrung: 450 g Milch + 450 g Haferschleim + 45 g Zucker.

Datum	Nahrung	Grenzwerte von pH	Durchschnittlich im Tage										
			Urin- menge in cm ³	Pro kg Körpergewicht						NH ₃ -K.	Ges.-K.	O.S.-K.	A/NH ₃
				N	NH ₃	A	O.S.	P ₂ O ₅	A + NH ₃				
1/11—3/11	Grundnahrung 105 Kal. pro kg	5,33—6,65	581	301,7	20,9	19,2	21,6	203,1	40,1	6,9	13,3	7,2	0,92
4/11—9/11	Gr.N + 30 g Eigelb	5,85—6,29	576	350,7	26,9	25,3	22,6	245,7	51,3	7,4	14,7	6,4	0,97
7/11—10/11	124 Kal. pro kg	5,08—5,97	553	357,1	31,9	27,4	27,7	267,6	59,3	8,9	16,6	7,8	0,86

die Azidität des Harnes und der Fäzes festzustellen. Wegen der Kürze der zur Verfügung stehenden Zeit konnte an die Eigelbperiode keine Grundnahrungsperiode mehr angeschlossen werden. Mit Rücksicht auf das Gewicht des Kindes wie auf die verabreichte Nahrungsmenge war die Eigelbmenge relativ grösser als in dem Fall VI. Zu bemerken ist auch, dass das Kind leichte Rachitis-symptome (Craniotabes) hatte.

Aus den Tabellen VII a und VII b geht hervor, dass während der Eigelbnahrung

steigen	NH ₃	20,9—31,9
	A	19,2—27,4
	A + NH ₃	40,1—59,3
	O.S.	21,6—27,7
	NH ₃ -K.	6,9— 8,9
	Ges.S.-K.	13,3—16,6
	O.S.-K.	7,2— 7,8

Die Zahlen lassen erkennen, dass NH₃ durch den Einfluss des Eigelbs stark zunimmt, und obwohl auch die Steigerung von N bedeutend ist und umgekehrt wie in dem Fall VI während der Periode andauert, wächst der NH₃-Koeffizient unausgesetzt an. A steigt ungefähr in demselben Verhältnis wie NH₃. Der Ges.S.-Koeffizient ist während der ganzen Zeit des Falles höher als in den früheren Fällen.

Lässt man den ersten Tag der Reihe ausser Betracht, so ist pH während aller Tage des Eigelbs niedriger als während der Grundnahrung. Die stark erhöhten P₂O₅-, O.S.- und A-Werte beweisen ihrerseits, dass die Pufferung des Harns während der Zusatznahrung deutlich verstärkt ist.

Die pH der Fäzes (Tabelle VII c) war während der Grundnahrung sehr hoch, grösser als 8,20, abgesehen von drei Stühlen, die von ungleichmässiger Beschaffenheit, teils pastös, teils schleimig wässrig waren (pH 7,37, 6,79, 6,80).

In der Eigelbperiode stieg die pH dagegen nicht höher als 7,85 und blieb im allgemeinen unter 7, wobei sie bis 5,90 herabging. Trotz der niedrigen pH war der Stuhl jedoch nicht diarrhöisch und seine Häufigkeit nicht besonders gesteigert. In den vier letzten Tagen der Periode blieb die pH verhältnismässig konstant, nur zwischen 5,90 und 6,29 schwankend.

Tabelle VIIc. Jaakko M.

Datum	Uhr	Nahrung	Stuhlbeschaffenheit	pH
1/11	8.30	Grundnahrung	Paste, gelb	8,20
	18.30		Weich, gelb, schleimig	7,37
2/11	9.00	Eigelb 30 g	Paste, weissgrau	8,20
	16.00		Weich, gelbbraun	6,79
2/11	13.20		" "	6,80
4/11	5.00		Paste, weissgrau	8,33
	18.45		" "	8,33
	6.30		" "	8,32
5/11	9.15		Salbe, gelb	7,30
	17.20		" graubraun	7,00
6/11	7.00		" "	6,85
7/11	6.30		" gelb	6,78
	9.00		" gelbbraun	7,85
	17.30		" gelb	6,03
8/11	8.00		" "	6,13
	18.45		" "	6,30
9/11	8.30		" "	6,29
	21.00		" "	5,90
10/11	12.30		" "	6,19
11/11	8.00		" "	6,26

Die Konsistenz war zu derselben Zeit salbenartig und die Farbe gelblich. Die Zahl der Stühle wechselte zwischen 1 und 2 am Tage. Namentlich auf Grund dieser Tage kann die Wirkung des Eigelbs beurteilt werden, und die Betrachtung zeigt, dass das Eigelb also in diesem Fall die pH der Fäzes stark herabsetzt.

Wieweit die Verschiedenheit von dem Fall VI darauf beruht, dass die Grundnahrung in dem besprochenen Fall zur Hälfte in Milch, in dem Fall VI dagegen zu $\frac{2}{3}$ in Milch bestand und die Pufferung der Nahrung also in beiden Fällen verschieden war, hat sich auf Grund der Versuche nicht entscheiden lassen.

Kritische Betrachtungen und Ergebnisse.

Im Folgenden wird versucht, auf Grund der oben gewonnenen Werte eine Zusammenfassung der Wirkung des Kaseins und des Eies auf die Azidität des Harns und der Fäzes zu geben und zugleich mit Hilfe dieser Zusammenfassung eine Vorstellung von der Bedeutung dieser Stoffe für das Säurebasengleichgewicht zu bilden. Um das letztere zu ermöglichen, müssen wir jedoch zurückgreifend nachsehen, ob und auf welche Weise man mit Hilfe der Blutuntersuchung das Säurebasengleichgewicht beurteilen kann.

Wir haben schon früher hervorgehoben, dass die Blutuntersuchung nicht immer zum Ziele führt, wenn es gilt, Veränderungen des Säurebasengleichgewichts zu beurteilen. Für das in einem bestimmten Moment herrschende Säurebasengleichgewicht liefert die Blutuntersuchung einen völlig zuverlässigen Ausdruck nur bei inkompensierten Azidose- und Alkalosezuständen, bei kompensierten dagegen führt sie leicht irre, und bei solchen hat es sich in der Tat gezeigt, dass der eine Forscher auf Grund der Blutuntersuchung allein einen bestimmten Zustand als azidotisch, ein anderer wiederum denselben Zustand als alkalotisch betrachtet. Ferner ist es angebracht zu betonen, dass sich mit Hilfe der Blutuntersuchung im allgemeinen keine Auffassung von dem Entstehungsmechanismus eines azidotischen oder alkalotischen Zustands gewinnen lässt, zumal nicht über die Neutralisationsarbeit oder NH_3 -Bildung im Körper. Und was schliesslich die Wirkung der Nahrung anlangt, ist zu beachten, dass das Säurebasengleichgewicht des Blutes mittels der Blutuntersuchung nur in einem bestimmten Moment zu ermitteln ist, wozu man gewöhnlich den sog. Nüchternzustand,

nach GIGON'S Ausdrucksweise, gewählt hat, ein Zeitpunkt, wo die direkte Wirkung einer Mahlzeit auf das Blut nicht mehr zu verspüren ist. Bei einem solchen Verfahren bleiben jedoch die durch die Mahlzeit verursachte anfängliche Wirkung und die durch die Mahlzeit eigentlich hervorgerufene Regulationsarbeit ausserhalb der Beobachtung. Aus mehreren Gründen muss jedoch dieser Regulation besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Es ist nämlich zu bemerken, dass auch eine von der normalen Regulation abweichende Regulationsarbeit von einem dazu fähigen Organismus ausgeführt werden kann und dass das Säurebasengleichgewicht mithin auch unter veränderten Bedingungen dasselbe bleiben kann. Dagegen bereitet einem anderen Individuum, namentlich einem Kranken, derselbe Zusatz, vielleicht auch ein Abzug, Schwierigkeiten, als deren Folge sich eine Veränderung des Säurebasengleichgewichts ergibt. Es hängt also von dem Regulationsvermögen ab, ob das Säurebasengleichgewicht unverändert bleibt oder nicht. Der Stoffwechsel des Kindes ist im allgemeinen sehr labil, aber trotzdem kann man doch voraussetzen, dass die Möglichkeiten zu einer Steigerung oder Abschwächung der ganzen Regulation des Organismus bei gesunden Kindern recht bedeutend sind. Hierin liegt die Erklärung dafür, weshalb ein gesundes Kind verhältnismässig leicht die verschiedenartigen Regulationsaufgaben erledigt und sein Säurebasengleichgewicht ungefähr dasselbe bleibt. Sollte das Säurebasengleichgewicht aber dabei Zeichen einer Veränderung erkennen lassen, so muss die Abweichung durch eine besonders erhebliche Mehrarbeit verursacht worden sein.

Die Veränderung des Säurebasengleichgewichts hängt also von zwei Umständen ab: von der Grösse des Regulationsvermögens und von dem Betrag der das Regulationsvermögen belastenden Mehrarbeit.

Wenn man die Wirkung der Nahrung auf das Säurebasengleichgewicht bei gesunden Kindern beurteilt, kann theoretisch betrachtet eine Neigung zu einer Veränderung des Säurebasengleichgewichts vorhanden sein, obwohl keine pH-Veränderung des Blutes zu beobachten ist. Diese Neigung wird dabei durch

die von der Mehrarbeit verursachte Regulation ausgedrückt. Man müsste also mit Hilfe des Betrags der Regulation, genauer ausgedrückt durch die Bestimmung der Belastung des Regulationsvermögens, das Streben der Nahrungsstoffe, auf das Säurebasengleichgewicht einzuwirken, messen können.

Von den als Regulatoren des Säurebasengleichgewichts wirkenden Organen sind ausser gewissen Geweben vor allem die Lungen, die Nieren und der Darm zu erwähnen. Die Nieren sind von diesen die wichtigsten und zugleich diejenigen, deren Tätigkeit im Krankenhaus am besten fortgesetzt verfolgt werden kann. Darum ist auch in der vorliegenden Arbeit bei der Betrachtung des Einflusses von Kasein und Ei auf das Säurebasengleichgewicht die Harnaziditätsuntersuchung angewandt worden. Ausserdem hat durch die Bestimmung der Reaktion des Darmes auch die durch den Darm stattfindende Regulation mit Hilfe der pH-Untersuchung der Fäzes verfolgt werden sollen.

Was dann die verschiedenen Verfahren betrifft, durch die die Aziditätsuntersuchung des Harnes zum Nachweis des Betrags der Regulation und der Belastung des Regulationsvermögens verwertet worden ist, dürfte auch auf sie noch einmal zurückzukommen sein.

Mehrere Forscher haben schon lediglich die pH des Harns als ein genügendes Kriterium angesehen. Dazu ist man jedoch nur unter bestimmten Voraussetzungen berechtigt. Auf die pH des Harns wirken vor allem die Menge der im Harn unneutralisiert ausgeschiedenen Säuren und die Pufferstärke des Harns sowie der Umstand, in welchem Masse Säuren bereits in den Geweben neutralisiert sind. Ein stark gepufferter Harn, dessen pH hoch ist, kann mehr saure Stoffwechselprodukte enthalten als ein schwach gepufferter, dessen pH niedrig ist. Die Wirkung verschiedenartiger Nahrungsstoffe auf das Pufferungsvermögen ist jedoch verschieden, so dass die Pufferstärke sich mit variierender Nahrung verändert. Zu beachten ist, dass bei einem reichlich Säuren ausscheidenden Organismus auch der Harn stark gepuffert ist. Wenn dann die pH des Harns trotz eines starken Pufferungsvermögens niedrig ist,

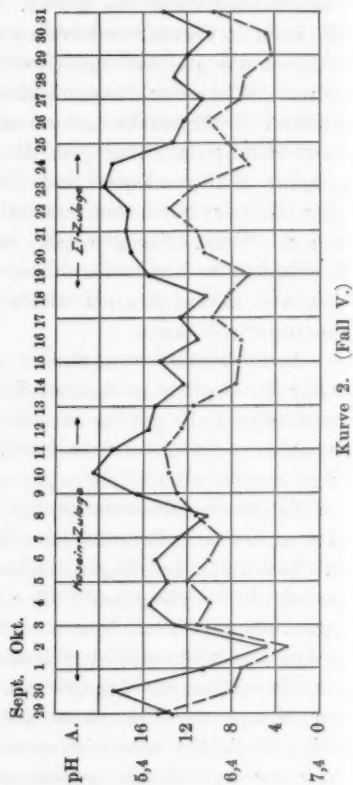
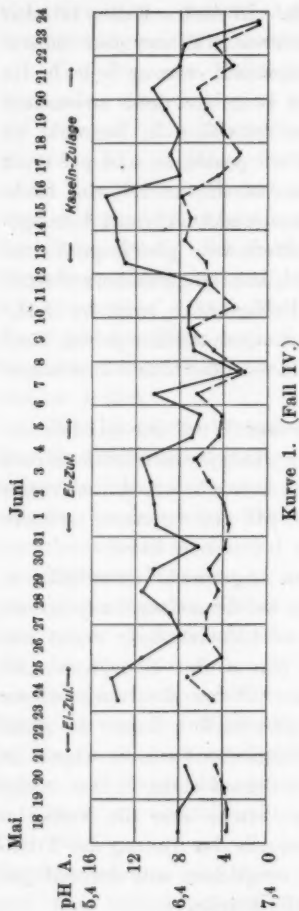
deutet dies darauf hin, dass die Richtung des Säurebasengleichgewichts azidotisch ist. Bei geringer Ausscheidung von Säuren ist die Pufferstärke hinwieder klein. Wenn dann pH hoch ist, ist die Richtung meistens alkalotisch. In diesen Fällen ist also die pH imstande gewesen, ein gewisses Bild von dem Säurebasengleichgewicht zu geben. Sicherheit vermag jedoch die pH auch in diesen Sonderfällen nicht zu geben, denn ausserdem ist noch die gleichzeitige Gewebsneutralisation in Betracht zu ziehen. Wenn der Ammoniakkoeffizient gestiegen und pH trotz erhöhter Pufferstärke gesunken ist, ist die azidotische Richtung sicher; ist hingegen der Ammoniakkoeffizient herabgegangen, pH gestiegen und die Pufferstärke gleich geblieben oder kleiner geworden, so ist die alkalische Tendenz ebenso sicher. Wenn dagegen pH, die Pufferstärke und der NH_3 -Koeffizient zu ungleichsinnigen Deutungen Anlass geben, lässt sich auf Grund der pH nichts Sicheres über das Säurebasengleichgewicht sagen.

Bemerkenswert ist ferner, dass der Wert der pH-Bestimmung in täglich zu untersuchenden Harnproben auch darum verhältnismässig gering ist, weil man dadurch, wie schon früher erwähnt, nicht die durchschnittliche pH einer ganzen, mehrere Tage umfassenden Nahrungsperiode berechnen kann.

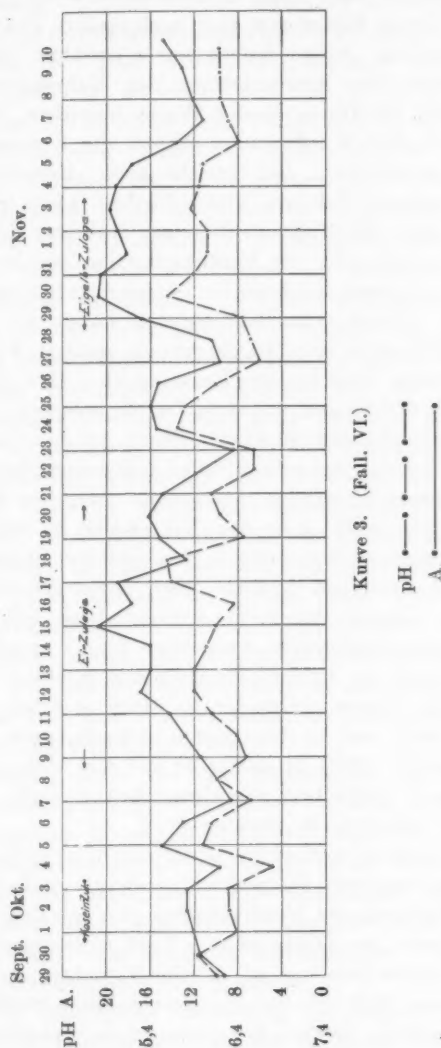
In diesem Zusammenhang ist es angebracht zu erwähnen, dass man die Pufferstärke des Harns bei demselben Individuum an verschiedenen Tagen meistens verhältnismässig leicht auf Grund der wichtigsten Puffer des Harns, der Phosphate und organischen Säuren, beurteilen kann. Wenn die Menge dieser beiden zunimmt, erhöht sich die Pufferstärke; sinken die Mengen, so nimmt sie dagegen ab. Wenn die Veränderungen in der Menge der Phosphate und der organischen Säuren nicht gleich gerichtet sind, ist es schwer, etwas über die Veränderung der Pufferstärke auszusagen. Auch der Betrag der Titrationsazidität (Säureüberschuss, A) verglichen mit der pH gewährt eine Vorstellung von der Pufferstärke.

Zwischen pH und A ist gewöhnlich ein Abhängigkeitsverhältnis nachzuweisen, weil ein Sinken der pH in der Regel mit einem Anwachsen der Pufferung Hand in Hand geht.

Ein steigendes A ist von einer sinkenden pH begleitet und umgekehrt. Dies geht auch aus den Kurven 1, 2 und 3 hervor.



Der Ammoniakkoeffizient hat andauernd seinen wichtigen Platz in der Aziditätsuntersuchung des Harns behauptet. Auf seine Werte wirkt unstreitig der Zustand des Säurebasengleich-



Kurve 3. (Fall. VI.)

pH
A

Die Kurven 1, 2 und 3 zeigen, dass pH und A einander in bemerkenswertem Grade folgen.

gewichts im Körper ein. Aber nicht ausschliesslich. Bei der Heranziehung dieses Kriteriums sind auch andere Faktoren in Betracht zu ziehen. Schon früher wurde erwähnt, dass eine Verdünnung und eine Konzentration der Nahrung auf die Grösse des NH_3 im Harn in der Weise einwirken, dass die Verdünnung den NH_3 -Koeffizienten erhöht, die Konzentration ihn dagegen herabsetzt. Bei verschiedener Konzentration, während die anderen Faktoren gleich bleiben, kann man also in dem Fall, dass die Konzentration der Nahrung den NH_3 -Koeffizienten erhöht oder die Verdünnung ihn herabsetzt, im ersteren Fall von einer Azidose, im letzteren von einer Alkalose sprechen. Ausser von der ersteren hängt die Grösse des NH_3 -Koeffizienten, wie LANDSBERGER gezeigt hat, auch von der im Darne herrschenden Reaktion ab. Er meint, dass die Resorption der Säuren aus dem Darne steigernd auf die NH_3 -Bildung in der Leber einwirke. Nach der neuesten Auffassung hinwieder ist, wie schon früher angedeutet, der grösste Teil des im Körper kreisenden Ammoniaks exogener Art, was dadurch bewiesen wird, dass der NH_3 -Gehalt in den Venen des Darmes bedeutend höher als in den anderen Blutgefässen ist. Es wäre mithin auch denkbar, dass, indem die im Darne sich bildenden Säuren resorbiert werden, diese sich an das in der Darmwand entstehende Ammoniak binden, weshalb aus dem Ammoniak in der Leber kein Harnstoff entsteht, sondern dasselbe an die Säuren gebunden im Harn aus dem Körper ausgeschieden wird und so den Ammoniakkoeffizienten erhöht.

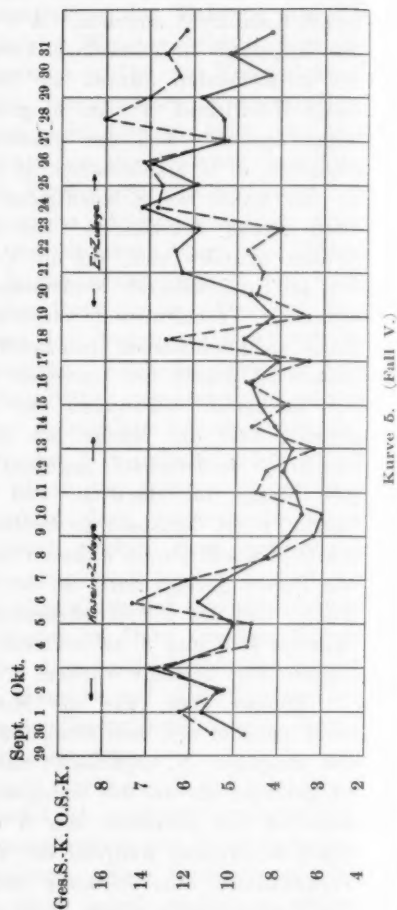
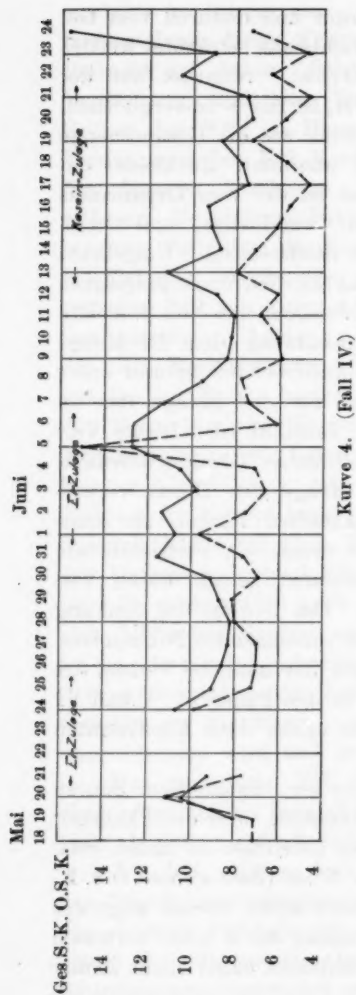
Das vermehrte NH_3 im Harn ist auf alle Fälle ein Zeichen, dass absolut betrachtet zur Neutralisation mehr Ammoniak als früher erforderlich gewesen ist.

$\text{A} + \text{NH}_3$ gibt an sich nicht direkt an, in welchem Grade das Regulationsvermögen belastet ist, sondern veranschaulicht das absolute Ergebnis der Neutralisation und der Regulationsarbeit der Nieren im Organismus. Vom Gesichtspunkt des Säurebasengleichgewichts aus ist es jedoch wichtig zu wissen, einen wie grossen Teil von den im intermediären Stoffwechsel in Umlauf gewesenen Säuren der Organismus zu neutralisieren oder im Harn auszuschcheiden gezwungen gewesen ist, und ein

wie grosser Teil im Körper verbrannt und dadurch vom Gesichtspunkt des Säurebasengleichgewichts aus betrachtet wertlos geworden ist. Dies würde, wie GröRGY vermutet hat, der Ges.S.-Koeffizient angeben. $A + NH_3$ ist mit N zu vergleichen, das ungefähr in demselben Verhältnis wie die Gesamtmenge der entstehenden Säuren zu- und abnimmt. Je kleiner der Ges.S.-Koeffizient ist, um so grösser ist der vom Organismus selbst zersetzte Teil der gesamten Säuremenge, und um so lebhafter, d. h. alkalotischer ist der Stoffwechsel. Umgekehrt ist ein hoher Ges.S.-Koeffizient das Zeichen einer langsamen Verbrennung der Säuren. Die Anwendung des Ges.S.-Koeffizienten gründet sich auf die Voraussetzung, dass die Menge der im intermediären Stoffwechsel auftretenden Säuren unter normalen Verhältnissen, verglichen mit der Menge des im Harn ausgeschiedenen Stickstoffs, konstant ist. Dieses Verhältnis ist jedoch nur innerhalb bestimmter Grenzen konstant. Bei stärkerem Schwanken der N-Menge des Harns, vorausgesetzt, dass die Menge der organischen Säuren im intermediären Stoffwechsel ungefähr in demselben Verhältnis wie ihre Menge im Harn zu- und abnimmt, scheint dieses Verhältnis nicht konstant zu bleiben. Das beweist die Senkung des O.S.-Koeffizienten während eines zunehmenden N-Umsatzes, wie Brock gezeigt hat. So ist auch der ähnliche Verlauf des Ges.S.- und des O.S.-Koeffizienten in den Fällen IV, V und VI (Kurven 4, 5 und 6) zu erklären, in denen diese Koeffizienten längere Zeit verfolgt wurden.

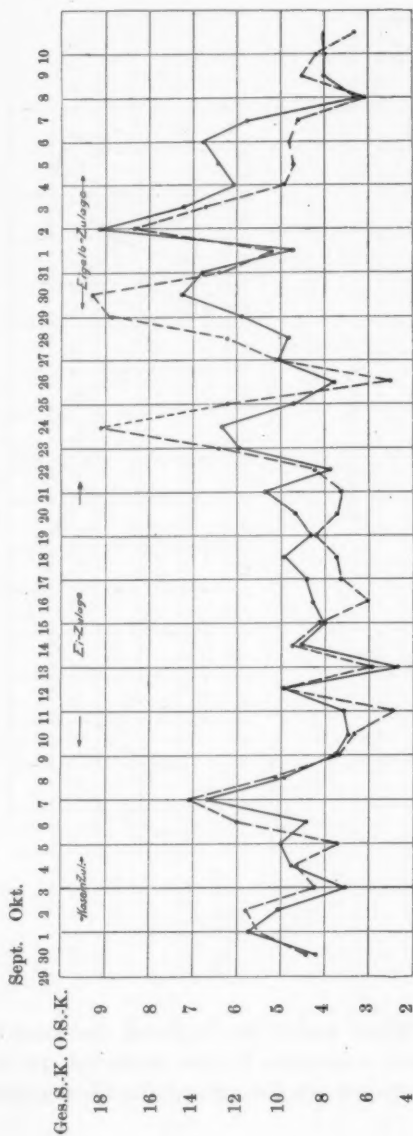
Ebenso aber, wie die Menge der organischen Säuren nicht parallel mit dem Stickstoff zunimmt, weil die Fähigkeit des exogenen N, organische Säuren entstehen zu lassen, relativ geringer als die des endogenen N ist (Brock), und O.S.-K. während der Zunahme des N mithin sinkt, ebenso zeigt der Ges.S.-Koeffizient während der Zunahme des N unter normalen Verhältnissen eine Senkung und bedeutet daher nicht immer das Vorhandensein einer Alkalose.

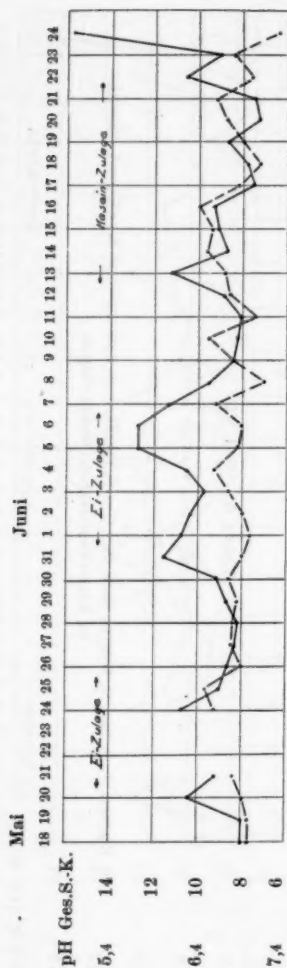
Von wichtigerer Bedeutung ist dagegen die Erhöhung des Ges.S.-Koeffizienten bei der Zunahme des N. Wenn der Ges.S.-Koeffizient alsdann steigt, trotzdem die Zunahme des



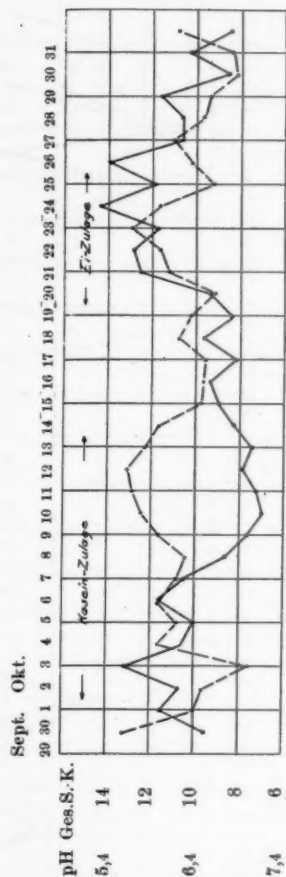
N an sich den Ges.S.-Koeffizienten verkleinert, ist die Ursache dieser Erscheinung in Veränderungen des Säurebasengleichgewichts, d. h. in dem Vorhandensein einer azidotischen

Kurve 5. (Fall V.)



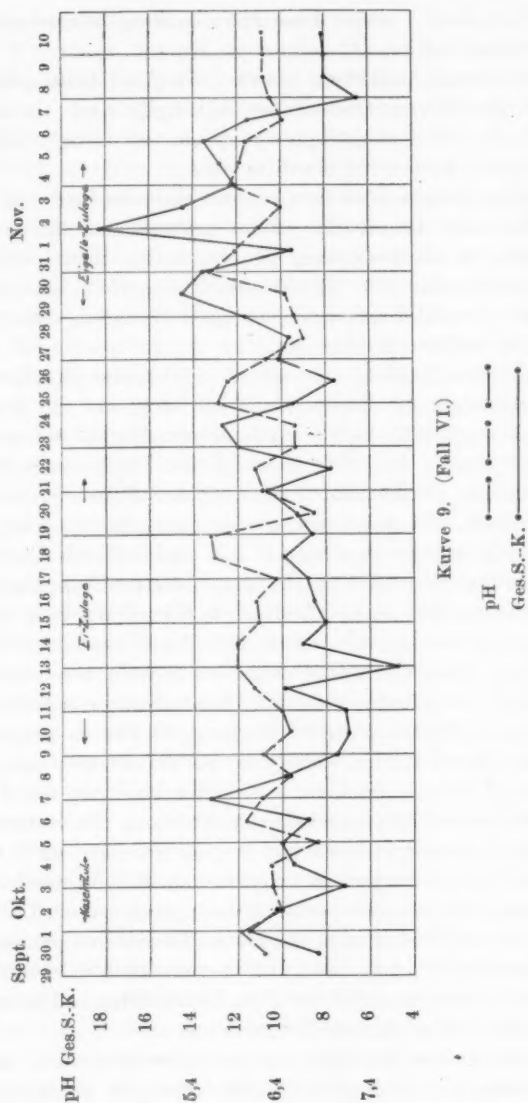


Kurve 7. (Fall IV.)



Kurve 8. (Fall V.)

Tendenz zu suchen. Wenn das N der Nahrung und auch das N des ihm gewöhnlich folgenden Harnes anwächst, ist also der erhöhte Ges.S.-Koeffizient von Bedeutung, der herabgesetzte



Die Kurven 7, 8 und 9 zeigen, wie schlecht pH und der Ges.S.-Koeffizient einander folgen.

dagegen nur dann, wenn diese Herabsetzung besonders auffallend gewesen ist.

Um zu veranschaulichen, in wie geringem Masse pH und der Ges.S.-Koeffizient voneinander abhängig sind, werden 3 Kurven (7, 8 und 9) beigelegt, aus denen der Gang beider in den Fällen IV, V und VI deutlich wird.

Aus dem Obigen geht hervor, dass die verschiedenen Azidosekriterien des Harns oft allein genommen keine sichere Vorstellung von der Bedeutung der durch den Harn erfolgten Regulation für das Säurebasengleichgewicht gewähren. Zusammen betrachtet geben sie dagegen beachtenswerte Hinweise, ja oft sichere Aufschlüsse.

Es ist dann fraglich, ob und in wieweit eine gleichzeitige pH-Untersuchung der Fäzes ihrerseits Licht auf die Fragen des Säurebasengleichgewichts und dessen Regulation werfen kann. Wir wissen, dass eine hohe pH der Fäzes ausser alkalischer Reaktion eine starke Pufferung der Nahrung und der Fäzes bedeutet, die wiederum geeignet ist, die Wirkung der darmreizenden Säuren zu hemmen und dadurch den Darm zu beruhigen. Da aber ein so stark gepufferter Nahrungsstoff wie das Eiweiss bei seinem Zerfall im Körper zugleich reichlich Säuren entstehen lässt und mithin die Menge der sich im intermediären Stoffwechsel zersetzenden Säuren vermehrt, beschränkt sich die günstige Wirkung dieses Nahrungsstoffes vor allem auf eine örtliche, von der Bindung der Säuren abhängige Beruhigung des Darmes, ohne dass sie die Verbrennung der Säuren im Körper erleichtert. Aus der Reaktion der Fäzes bei verschiedenem Eiweissgehalt der Nahrung dürfte man jedoch einigermassen schliessen können, ob das aus dem Eiweiss entstandene NH_3 vorzugweise in einfachen NH_3 -Verbindungen oder in komplizierten Eiweissmolekülen resorbiert wird. Dies ist in sofern von Bedeutung, als das an die ersteren gebundene NH_3 wahrscheinlich fast unverändert von der Leber durchgelassen wird. Aus den letzteren NH_3 -Verbindungen dürften in der Leber vor allem Harnstoffe entstehen.

Was dann den Einfluss des in der vorliegenden Arbeit studierten Kaseins und Eies betrifft, hat die Wirkung des

Kaseins auf die pH des Harnes variiert. In zwei Fällen (II und VI) steigt die pH, in zweien (IV und V) sinkt sie oder ist schwankend. Doch ist zu bemerken, dass die Harnausscheidung im Fall II einigermaßen unnormale war und dass die pH jedenfalls am Ende der Kaseinperiode eine Neigung zum Sinken zeigt, das bis zu 5,63 führt. Ausserdem kann der Fall II wegen des dem Kasein entsprechenden Fettabzugs nicht ohne weiteres mit den anderen Fällen parallelisiert werden. Im Fall VI andererseits war die Kaseinperiode zu kurz und als Beweis von geringem Wert. Es ist nämlich zu beachten, dass am Anfang der Kasein- wie auch der Eiperiode fast immer eine Erhöhung der pH auftritt, und dies erklärt sich daraus, dass die Zunahme der Pufferung des Harns anfangs relativ grösser als die von der Veränderung der Nahrung bewirkte Steigerung der Säureausscheidung ist. Zu der Höhe der pH am Anfang der Kaseinperiode, wie sie hier vorliegt, trägt während dieser Zeit auch die verhältnismässig grosse Höhe des NH_3 bei, wie später zu zeigen sein wird. Im Fall IV scheint die plötzliche Zunahme der Harnmenge eine Erhöhung der pH mit sich zu bringen. Bald danach ist jedoch wieder eine Senkung der pH wahrzunehmen. Am deutlichsten tritt die Senkung der pH im Fall V auf, wo die pH während der steigenden Kaseindosen und der ganze 12 Tage umfassenden Periode fast gleichmässig herabgegangen ist. Während der Kaseinperiode mit 30 g war die Senkung der pH so regelmässig, dass nur der letzte Tag der Periode eine Ausnahme machte, und auch für diesen Tag sind eine geringe Menge und eine Erhöhung des spezifischen Gewichts des Harnes charakteristisch, was also auf eine einigermaßen exzeptionelle Harnausscheidung hinweist. Sowohl in Fall IV als in Fall V blieb das Pufferungsvermögen des Harns trotz der Senkung der pH grösser als während der Grundnahrung, so dass die Senkung nicht durch Veränderungen der Pufferung erklärt werden kann. Das andauernde Herabgehen der pH lässt sich dagegen dadurch erklären, dass NH_3 in diesen Kaseinperioden fortgesetzt abnimmt und mithin während des späteren Abschnitts der Periode mehr Säuren unneutralisiert aus dem Körper ausgeschieden werden als im ersten Abschnitt.

Auf Grund der obigen Ausführungen kann man sagen, dass, obwohl sich die Wirkung des Kaseins in den ersten Tagen gewöhnlich in einer Erhöhung der pH äussert, seine länger fortdauernde Wirkung doch die entgegengesetzte ist. Dieses gegensätzliche Verhalten kann vielleicht auch eine Erklärung für die abweichenden Ansichten liefern, die über die Wirkung des Kaseins und im allgemeinen des Eiweisses auf die pH des Harnes bestehen.

NH_3 ist während aller Kaseinperioden im allgemeinen gestiegen. Eine Ausnahme macht jedoch die lange Kaseinperiode des Falles V in sofern, als NH_3 in der letzten Unterperiode gegenüber den früheren, während der Grundnahrung gefundenen Werten gesunken ist. Recht unbedeutend ist die Zunahme auch im Fall IV. Es scheint, als sei der Körper in den längeren Kaseinperioden im allgemeinen nicht gezwungen, zur Neutralisation erwähnenswert mehr Ammoniak zu gebrauchen als bei normaler Nahrung. NH_3 ist nur in den ersten Tagen der Kaseinperiode erheblicher gestiegen. Zur Erklärung dieser Erscheinung könnte man sich denken, dass die Leber nicht gleich nach der Umwandlung der Nahrung mit der reichlichen NH_3 -Resorption durch entsprechend gesteigerte Harnstoffbildung fertig werden konnte. Darum zirkuliert im Blute reichliches Ammoniak, das im Harn aus dem Körper ausgeschieden wird. Erst nach einigen Tagen hat sich die Leber dieser gesteigerten Arbeit angepasst, und zugleich ist zu bemerken, dass das NH_3 des Harnes zu sinken beginnt und schliesslich fast die vor der Kaseinperiode herrschenden Werte erreicht. Die Senkung des NH_3 -Koeffizienten, die regelmässig im weiteren Verlauf der Kaseinperioden zu beobachten ist und die besonders auffallend in der langen Kaseinperiode des Falles V hervortritt, ist mithin vor allem von der Tätigkeit der Leber abhängig. Da der Organismus trotz der Abnahme des NH_3 -Koeffizienten während der Kaseinperiode die Säureausscheidung A regelmässig erhöhen muss, worauf auch das Herabgehen der pH beruht, kann die Senkung des NH_3 -Koeffizienten nicht als das Zeichen einer alkalotischen Tendenz betrachtet werden.

Wie A ist auch $\text{A} + \text{NH}_3$ während aller Kaseinperioden gestiegen. Diese Erhöhung rührt jedenfalls nicht ausschliess-

lich davon her, dass die Kalorienmenge gewöhnlich zugleich grösser als in den entsprechenden Grundnahrungsperioden ist. Das wird dadurch bewiesen, dass diese Werte auch in den Fällen I und II gestiegen sind, in denen die Kalorienmenge während aller Perioden ungefähr dieselbe blieb. Während einer längeren Kaseinperiode nimmt A bisweilen, wie im Fall IV, in der zweiten Hälfte der Periode ab, ebenso auch $A + \text{NH}_3$. Im Fall V dagegen bleibt $A + \text{NH}_3$, während A steigt, die ganze Zeit hindurch ungefähr konstant.

Allen Kaseinperioden ist eine Senkung des Ges.S.-Koeffizienten gemeinsam. Am deutlichsten ist dieselbe im Fall V, wo auch die Kaseinmenge am grössten ist. Wie schon aus dem Obigen hervorgeht, beruht dies vorzugsweise auf der relativ kleinen NH_3 -Menge. Da sich diese unbedeutende Zunahme der Neutralisation jedoch so erklären lässt, dass bei steigendem N organische Säuren nicht in gleichem Masse mehr entstehen, wie N zunimmt, ist der verminderte Ges.S.-Koeffizient beim Steigen des Harn-N während der Kaseinzeit natürlich, und zu seiner Erklärung braucht nicht notwendig angenommen zu werden, dass eine alkalotische Tendenz besteht. Aus demselben Grund beweist auch ein während der Kaseinperiode regelmässiger sinkender O.S.-Koeffizient nichts für eine Alkalose, und eine absolute O.S.-Erhöhung ist auf alle Fälle während der Kaseinzeit zu beobachten.

Die pH der Fäzes zeigt während der Kaseinzeit in zwei Fällen (IV und VI) eine Zunahme, trotzdem sie schon früher, während der Grundnahrung, recht hoch und der Stuhl alkalisch war. Auch in einem dritten Fall (V) lässt die pH der Fäzes in den ersten und letzten Abschnitten der Periode eine Tendenz zum Steigen erkennen, in den mittleren Abschnitten aber verursacht eine zufällige Reizung eine Beschleunigung der Peristaltik, und hierauf beruhen die niedrigen pH-Werte. Trotz der letzteren Abweichung kann man sagen, dass die pH der Fäzes unter normalen Verhältnissen durch die Einwirkung des Kaseins steigt. Es scheint mithin auch wahrscheinlich, dass die NH_3 -Menge bei ihrer Resorption aus dem Darm während der Kaseinzeit nicht erheblicher an die Säuren gebunden ist, was seinerseits geeignet ist, die Senkung des NH_3 -Koeffizienten zu erklären.

Als Endergebnis kann bezüglich der Wirkung des Kaseins auf das Säurebasengleichgewicht festgestellt werden, dass die Verminderung des NH_3 -, des Ges.S.- und des O.S.-Koeffizienten jedenfalls nicht mit Sicherheit für eine Alkalose zeugt. Obwohl anderseits auch nichts beweist, dass dabei im Blute doch ein azidotischer Zustand herrschte, kann man gleichwohl sagen, dass das Kasein vor allem durch die Vermehrung der unverbrennbaren organischen Säuren dazu gezwungen hat, die Regulationsarbeit zu steigern. Die Regulation hat fast ausschliesslich mit Hilfe der Nieren stattgefunden, die Gewebsneutralisation scheint sich nicht erwähnenswert verändert zu haben. Von einer Belastung des Regulationsvermögens ist mithin keine Rede, und von dem Bestehen einer Tendenz zur Veränderung des Säurebasengleichgewichts kann kaum gesprochen werden.

Die Wirkung des Eies wurde in 6 Fällen studiert und ausserdem noch die Wirkung des Eigelbs in zwei Fällen. Bei der Durchmusterung der Ergebnisse der Harnuntersuchung findet man, dass die pH am Anfang der Eiperiode meistens steigt, jedoch nicht immer und nicht so deutlich wie während des Kaseins. Diese Erhöhung ist auch zu Beginn der Eigelbperiode nicht zu beobachten. Eine fortgesetzte Zunahme während des späteren Verlaufs der Periode ist nur im Fall I wahrzunehmen. Im Fall II sind die Werte so wechselnd, dass sich auf Grund derselben nichts Bestimmtes sagen lässt. In den anderen Fällen (III—VII) sinkt pH, so dass man also sagen kann, dass allgemein eine sinkende Tendenz herrschend ist. Besonders gross ist die Abnahme jedoch nicht. Eine Ursache zu dem geringen Betrag der Senkung liegt in der andauernden Zunahme des NH_3 während der Zeit des Eies bzw. des Eigelbs. Das zu Beginn der Periode verhältnismässig wenig gestiegene NH_3 hat während der Periode zugenommen, also umgekehrt wie während der Kaseinperiode. Ausserdem ist zu beachten, dass der Harn in den Eiperioden stark gepuffert ist, in den Eigelbperioden noch stärker. Es ist daher für die Herabsetzung der pH eine besonders grosse Säuremenge erforderlich. Die Senkung der pH, besonders die andauernde Senkung ist unter diesen Verhältnissen schon als ein Hinweis

auf eine azidotische Tendenz des Säurebasengleichgewichts zu betrachten.

In allen Ei- bzw. Eigelbperioden ist A gestiegen, und zwar sowohl in den Fällen I und II, in denen die Grundnahrung während der Zusatznahrung entsprechend vermindert ist, als auch in den übrigen Fällen. Eine Ausnahme scheint nur der Fall IV zu machen. Auch diese Ausnahme ist jedoch nur scheinbar; sie verschwindet beim Vergleich der Eiperiode mit der später folgenden Grundnahrungsperiode.

Die Vergrößerung und meist fortdauernde Erhöhung der A während der Periode ist um so bemerkenswerter, als eine gleichzeitige Zunahme des NH_3 dadurch nicht überflüssig geworden ist. Im Gegenteil hat sich NH_3 sowohl während der Ei- als der Eigelbperioden vermehrt, und in manchen Fällen (III, zweite Eiperiode von IV, V, VI und VII) wächst NH_3 während dieser Perioden fortgesetzt an.

Aus dem Obigen geht schon hervor, dass $A + \text{NH}_3$ durch die Wirkung des Eies bzw. des Eigelbs steigt, und es ist zu bemerken, dass die Erhöhung ohne Ausnahme in allen Fällen und derart erfolgt, dass die Werte noch während der Periode selbst andauernd steigen, abgesehen von der etwas exzeptionellen Eiperiode des Falles VI. Diese Erhöhung des $A + \text{NH}_3$ und namentlich seine fortgesetzte Zunahme zeigen deutlich, dass der Organismus bei seinem Bestreben, seinen Säurebasengleichgewichtszustand unverändert zu erhalten, sowohl seine NH_3 - als seine A-Regulation erheblich hat steigern müssen.

Diese azidotische Tendenz tritt deutlich auch darin hervor, dass der NH_3 -Koeffizient gestiegen ist, und zwar sogar, von zwei Ausnahmefällen abgesehen, andauernd während der Ei- bzw. der Eigelbperiode. Die fortgesetzte Erhöhung des NH_3 -Koeffizienten rührt nicht nur von der Zunahme des NH_3 her, sondern auch davon, dass das N im Verlauf der Periode oft sogar stark herabgeht. Wenn NH_3 auch bei der Abnahme der zerfallenden Totalmenge des N steigt, zeugt das von einer kräftigen Steigerung der Neutralisation des NH_3 und zugleich von einer azidotischen Stoffwechseltendenz. In diesem Zusammenhang dürfte hervorgehoben werden, dass z. B. ein hoher

NH_3 -Koeffizient des Säuglings besagt, dass von der kleinen Menge des ganzen beim Stoffwechsel zerfallenden N ein recht grosser Teil für die Neutralisation der unverbrennbaren Säuren des Körpers (allerdings einer kleinen Säuremenge) erforderlich ist. Dabei ist die Neutralisation als regulatorische Massregel gross genug, dass die Nieren oft überhaupt keine Säuren auszuscheiden brauchen. Bei einer reichlichen Eiweissnahrung und einem reichlichen N-Umsatz, wie er in den Ei- bzw. Eigelbperioden vorliegt, gibt der NH_3 -Koeffizient dagegen an, dass die NH_3 -Bildung im Verhältnis zum N fortgesetzt erhöht werden muss, obwohl die Säurebildung durch die Nieren andauert, ja zunimmt. Ein hoher NH_3 -Koeffizient hat in diesen zwei verschiedenen Fällen also eine ganz verschiedene Bedeutung, was erkennen lässt, wie vorsichtig man den NH_3 -Koeffizienten anwenden muss, wenn man aus ihm Schlüsse auf das Säurebasengleichgewicht ziehen will.

In zwei Fällen (II und VI) ist der NH_3 -Koeffizient abweichend, indem er da während der Eiperiode gegen früher gesunken ist, im ersten Fall durch die ganze Periode hindurch und im anderen im ersten Abschnitt der Periode. Im ersteren Fall wird die Sache jedoch durch den in der Periode vorgenommenen Fettabzug erklärt. Wegen des reichlichen Fettgehalts der Nahrung ist der NH_3 -Koeffizient schon bei der Grundnahrung hoch, und auch die durch das Ei verursachte Erhöhung kann die durch die kalorisch entsprechende Fettmenge hervorgerufene Senkung des NH_3 -Koeffizienten nicht verdecken. In dem anderen Fall (VI) hat es den Anschein, als ob die kleinen Eiportionen anfangs belebend auf den Stoffwechsel eingewirkt hätten, indem sie u. a. den N-Umsatz beschleunigten. Dagegen ist der NH_3 -Bedarf da verhältnismässig gering gewesen und ist erst später merkbar über die ursprünglichen Werte angewachsen. Es ist also in diesem Fall ein Unterschied in der Wirkung der kleinen und der etwas grösseren Eiportionen vorhanden. Eine ähnliche Erscheinung ist auch im Fall III zu beobachten.

In allen Ei- und Eigelbperioden ist eine Erhöhung des Ges.S.-Koeffizienten zu bemerken. Eine Abweichung zeigt nur

der Fall II, in dem ein Fettabzug vorgenommen wurde. Diese Erhöhung des Ges.S.-Koeffizienten beweist, dass aus dem Ei und dem Eigelb beim Zerfall mehr Säuren als aus dem während der Grundnahrung zerfallenen Eiweiss und bedeutend mehr als aus dem Kasein entstehen. Hiervon rührt es her, dass die Gesamtregulation auf eine stärkere Probe gestellt worden ist. Und verfolgen wir die Ausscheidung der organischen Säuren, so können wir konstatieren, dass sie zugenommen und der O.S.-Koeffizient sich zugleich erhöht hat, also dieselben Erscheinungen wie bezüglich des Säureüberschusses (A) und des Ges.S.-Koeffizienten.

Das eigene Eiweiss des Körpers verursacht nach Brock eine relativ grössere O.S.-Ausscheidung als das Eiweiss der Nahrung. Die Erhöhung des O.S.-Koeffizienten während der Zeit des Eies und des Eigelbs zeigt, dass auch die genannten Nahrungsstoffe eine grössere O.S.-Ausscheidung hervorrufen als im allgemeinen die in der gewöhnlichen Nahrung enthaltenen Eiweissstoffe und namentlich eine grössere als das als Nahrungszusatz angewandte Kasein. Das Ei erinnert also in dieser Beziehung an den eigenen Eiweissstoff des Körpers. Die untereinander gleichartige Erhöhung des Ges.S.- und des O.S.-Koeffizienten macht die Vermutung wahrscheinlich, dass es die organischen Säuren sind, die in entscheidender Weise auch auf die Erhöhung des Ges.S.-Koeffizienten einwirken.

Die Zunahme der O.S.-Menge dauert gewöhnlich auch noch fort, wenn die N-Menge im Harn schon eine sinkende Richtung erkennen lässt. Dies zeigt, dass die Verbrennung der organischen Säuren im weiteren Verlauf der Ei- bzw. der Eigelbperiode immer mangelhafter geworden ist. Diese Erscheinung ist ein weiterer Beweis dafür, dass eine gesteigerte Regulation im Verein mit einem erhöhten Ges.S.-Koeffizienten dann als ein Zeichen azidotischer Tendenz zu betrachten ist.

Wie für den NH_3 -Koeffizienten ist auch für den Ges.S.- und den O.S.-Koeffizienten am Anfang der Eiperiode des Falles VI eine Ausnahme von der gewöhnlichen Regel zu beobachten. Sie sinken nämlich da. Dieser Niedergang ist jedoch vorübergehender Art und nur während kleiner Eizusätze zu finden.

Es ist möglich, dass die kleinen Eizusätze anfangs durch eine Steigerung der Verbrennung eine nennenswertere Mehrregulation überflüssig gemacht haben und erst während der grösseren eine Anspannung der Regulation notwendig geworden ist. Nichts verhindert die Annahme, dass die Wirkung kleiner und kurze Zeiträume umfassender Eiportionen vom Gesichtspunkt des Säurebasengleichgewichts aus betrachtet von anderer Art als diejenige grösserer und längere Zeit gegebener Portionen ist. Den Unterschied der kürzeren und längeren Dauer der Nahrung hebt auch GIGON in seinen Nahrungsuntersuchungen hervor.

Die Tatsache, dass die Wirkung des Eies und des Eigelbs auf das Säurebasengleichgewicht azidotisch ist, wird weiter beleuchtet durch die Verminderung der N-Ausscheidung bei fortgesetzter Verabreichung dieser Nahrungsstoffe, eine Erscheinung, auf die schon oben hingewiesen wurde. Diese Verminderung der N-Ausscheidung, die in der Kaseinperiode nicht zu beobachten ist, beruht nicht darauf, dass der Körper dabei die N-haltigen Nahrungsstoffe besser verwertet hätte oder dass sie in grösserer Menge als früher auf anderen Wegen aus dem Körper fortgeschafft würden. Für diese Behauptung spricht die Tatsache, dass die N-Menge in den auf die Eiperiode folgenden Grundnahrungsperioden nach einigen Tagen höher ansteigt, als sie vor der Eiperiode war, und dass während des von dieser Periode verursachten azidotischen, d. h. verlangsamten Stoffwechsels die in den Geweben angehäuften N-haltigen Stoffe den Körper in gewöhnlicher Weise verbrannt unter Belegung des Stoffwechsels verlassen. Am deutlichsten ist dies in den Fällen V und VI zu sehen. Die N-Retention ist also keine wirkliche gewesen, sondern sie muss durch die Azidose verursacht worden sein.

Während der Eiperiode ist die pH der Fäzes im allgemeinen gesunken, und zwar sowohl wenn die Frequenz der Stühle erhöht ist (erste Eiperiode des Falles IV) als wenn sie ungefähr dieselbe geblieben ist (Fall V) und sogar wenn die Frequenz sinkt (zweite Eiperiode des Falles IV). Eine Ausnahme stellt die Fall VI ein, wo die pH der Fäzes während

der Eiperiode ziemlich die gleiche blieb. In diesem Fall kann man auch konstatieren, dass das NH_3 des Harns, während die pH der Fäzes in dieser Weise relativ hoch bleibt, nicht so sehr steigt wie in den anderen Fällen. In den Eigelbperioden ist die pH der Fäzes entweder dieselbe geblieben (Fall VI) oder gesunken (Fall VII). Im letzteren Fall hat der NH_3 -Koeffizient seine höchsten Werte erreicht. Es scheint also, wie wenn zwischen den pH-Werten der Fäzes und den NH_3 -Werten des Harns während der verschiedenen Eiperioden ein Abhängigkeitsverhältnis bestände und die Azidität der Fäzes mithin imstande wäre, auch die von der Aziditätsuntersuchung gelieferten Werte zu erklären.

Wenn man die Wirkung¹ des Kaseins und die des Eies miteinander vergleicht, ist zunächst ein verschiedener Einfluss auf die pH der Fäzes zu konstatieren. Durch die Wirkung des Kaseins steigt pH, durch die des Eies sinkt sie, ohne dass diese Senkung durch die Belebung der Peristaltik verursacht wäre. Was das Eigelb betrifft, erhöht es die pH der Fäzes jedenfalls nicht. Im Gegenteil zeigt die pH eher eine Abnahme, obwohl die Zahl der darauf deutenden Fälle zu klein ist, als dass man bestimmte Schlüsse ziehen könnte. Nach der Verschiedenheit der Darmreaktion während der verschiedenen Nahrungsstoffe zu urteilen, sind die Beziehungen zwischen der Gärung und der Fäulnis während des Kaseins und des Eis untereinander abweichend und verursachen so schon bei der Resorption der Stoffe eine Verschiedenheit hinsichtlich der Azidität der Zerfallsprodukte. Während des Kaseins ist die Resorption der sauren Produkte geringer als während des Eies bzw. des Eigelbs. Ob nun die Wirkung der Nahrung auf die NH_3 -Werte des Harns mit den im Darne stattfindenden Reaktionen in Zusammenhang zu bringen ist oder ob die Erklärung in der regulierenden Wirkung seitens der Funktion der Leber zu suchen ist, lässt sich durch die vorliegende Arbeit nicht entscheiden. Jedenfalls sieht es aus, als ob die Reaktion des Darmes und die Art der dadurch bedingten Darmprozesse auch während des Kaseins und des Eies von Einfluss auf die Azidität des Harnes wären, und als ob die pH des Darmes auch

für das Säurebasengleichgewicht Bedeutung besäße. Zunächst wirkt die Azidität des Darmes auf den NH_3 -Koeffizienten des Harnes. Wie LANDSBERGER bei Säuglingen konstatierte, dass ein Kaseinzusatz eine Senkung des NH_3 -Koeffizienten des Harnes verursachte, habe ich ebenfalls dieselbe Erscheinung bei Hinzufügung von Kasein beobachtet. Während des Kaseins ist die Resorption der sauren Produkte geringer als während des Eies. In den Eiperioden wird mehr bei der Zerteilung der Nahrung entstandenes, vielleicht auch in den Geweben sich bildendes Ammoniak resorbiert als während des Kaseins, und das Ei ruft mithin eine kräftigere NH_3 -Neutralisation hervor. Unneutralisiert abgehende Säuren sind ausserdem bei der Verabreichung beider Nahrungsstoffe ausgeschieden worden, was durch die Erhöhung von A und O.S. während beider Nahrungszusätze bewiesen wird. Die Gesamtregulation ($\text{A} + \text{NH}_3$) ist somit während des Kaseins kleiner als während des Eies und des Eigelbs.

Eine kleine Regulationssteigerung ist schon wegen der Erhöhung der Kalorien natürlich. Da sie jedoch auch in den Fällen I und II zu beobachten ist, wo die Kalorienmenge unverändert beibehalten wurde, erklärt die Zunahme der Kalorien während der Zusatznahrung nicht die Regulationssteigerung, sondern diese beruht auf der spezifischen Wirkung des Nahrungszusatzes.

Die Belastung des Regulationsvermögens, die durch die während des Kaseins, des Eies bzw. des Eigelbs zu konstatierende Regulationssteigerung verursacht ist, und mithin auch die Verringerung der Regulationsmöglichkeiten spiegeln sich am besten in den Veränderungen des Ges.S. und des O.S.-Koeffizienten wieder. Die regelmässige Senkung dieser Koeffizienten während des Kaseins und ihre regelmässige Erhöhung während des Eies bzw. des Eigelbs zeugen von der eher normalen Wirkung des Kaseins und von der deutlich azidotischen Wirkung des Eies. Dieser Schluss wird auch dadurch bestätigt, dass die erwähnten Koeffizienten während der Kaseinperioden fortgesetzt herabgehen, während der Ei- und der Eigelbperioden dagegen steigen.

Wenn wir nach einer Erklärung für die verschiedene Wirkung des Kaseins und des Eies suchen, ist es angebracht, die Aufmerksamkeit auf die verschiedene Zusammensetzung dieser Stoffe zu richten. Während das Kasein ein reiner Eiweissstoff ist, ist das Ei aus mehreren verschiedenartigen Eiweissstoffen zusammengesetzt und enthält ausser diesen reichlich besonders Fett. Vergleichen wir die Fälle I und II miteinander, in deren ersterem bei der Hinzufügung des Eies zugleich eine kalorisch entsprechende Menge Malzextrakt, im letzteren Butter abgezogen wurde, so sehen wir, dass im ersteren trotz des Abzugs des Malzextraktes, d. h. von Kohlenhydraten, die Zunahme von NH_3 , $\text{NH}_3\text{-K.}$, O.S., A + NH_3 , Ges.S.-K. und O.S.-K. doch der Eiperiode eigentümlich ist, im letzteren gelangt man dagegen zu exzeptionellen Werten, die bedeutend an die für die Kaseinperioden charakteristischen Werte erinnern. Schon STEINITZ konstatierte, dass Fett bei dystrophischen Säuglingen eine Erhöhung des $\text{NH}_3\text{-K.}$ des Harnes und zugleich eine Zunahme des P_2O_5 hervorruft. Nach SCHITTENHELM verursacht ein erheblicherer Fettzusatz im normalen Organismus einen gesteigerten $\text{NH}_3\text{-K.}$, eine mässige Fettmenge hat dagegen nach seinen Untersuchungen diese Wirkung nicht. PRÜFER hat gezeigt, dass die durch Fett verursachte Erhöhung des $\text{NH}_3\text{-K.}$ teils von dem vermehrten absoluten Ammoniak des Harns und teils von der Verminderung der N-Menge herrührt. STENSTRÖM konstatiert bei gesunden Säuglingen, dass der $\text{NH}_3\text{-K.}$ sowohl durch die Wirkung von Fett als eines Kohlenhydratzusatzes steigt. Es hat mithin den Anschein, als ob das Fett im Ei einen bedeutenden Anteil an den durch Ei hervorgerufenen, vom Kasein abweichenden Aziditätserscheinungen im Harn habe. Hiermit soll jedoch der spezifischen Wirkung der im Ei enthaltenen Eiweissstoffe die Bedeutung nicht abgesprochen werden. Wie schon früher erwähnt wurde, hat SCHLOSSMANN die Korrelation zwischen dem Fett und dem Eiweiss in ihrer Einwirkung auf die Reaktion des Darmes beachtet. Mehrere andere Forscher haben die mittelbare Wirkung des Fettes auf das Bakterienwachstum und die Säurebildung im Darm aufgezeigt. Es scheint daher, dass ge-

rade die Korrelation zwischen dem Fett und vor allem den Eiweissstoffen im Ei in bemerkenswerter Weise auf die Darmreaktion und dadurch auf die Aziditätswerte des Harns eingewirkt hat. Für diese Vermutung spricht auch der Umstand, dass das Eigelb, dessen Fettgehalt noch höher als der des ganzen Eies ist, noch deutlicher als das letztere auf die Aziditätswerte des Harns einwirkt.

Zusammenfassung.

1. Die Wirkung der Nahrung, wie des Labkaseins und des Hühnereies auf das Säurebasengleichgewicht des Körpers kann mit Hilfe der Aziditätsuntersuchung des Harnes beurteilt werden. Daneben ist die Verfolgung der Reaktion des Stuhles von erklärender Bedeutung.
2. Die Wirkung des Kaseins und die des Eies auf die Azidität des Harnes und des Stuhles unterscheiden sich bedeutend voneinander.
3. Das Kasein verursacht eine Erhöhung der pH der Fäzes, das Ei meist eine Senkung. Die Verschiedenheit der Darmreaktion kann eine Erklärung namentlich für die Verschiedenheit der Ammoniakneutralisation in diesen beiden Fällen geben.
4. Sowohl das Kasein als das Ei erhöhen die Menge des Ammoniaks, der Titrationsazidität und der organischen Säuren des Harns sowie die Wasserstoffionenkonzentration.

Das Kasein setzt die Koeffizienten für Ammoniak, Gesamtsäure und organische Säuren herab, das Ei erhöht sie.

5. Die Regulation des Säurebasengleichgewichts ist sowohl während der Ei- als der Kaseinzeit gesteigert. Von einer Reduktion des Regulationsvermögens während des Kaseins kann nicht die Rede sein. Dagegen sind die Möglichkeiten einer Regulationssteigerung während der Zeit des Eies verringert, und eine andauernde Zunahme des Ammoniaks sowie der Titrationsazidität + Ammoniak sowie eine Retention des Stickstoffs deuten darauf, dass alsdann eine azidotische Tendenz besteht.
6. Kleine Eizusätze üben eine andersartige Wirkung aus als grosse.
7. Der bedeutende Fettgehalt des Eies ist eine Ursache zu dessen azidotischer Wirkung.

Literaturverzeichnis.

1. ABDERHALDEN und WERTHEIMER, Weitere Beiträge zur Kenntnis von organischen Nahrungstoffen mit spezifischer Wirkung. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiologie.* 195, 460, 1922.
2. ADAM, Darmflora und Darmfunktion. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 99, 93, 1922.
3. —, Der Einfluss der Reaktion auf die Peristaltik. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 38, 378, 1924.
4. ADLERSBERG, Acetonurie und Acidose. *Biochem. Zeitschr.* 143, 526, 1923.
5. ASAL-FALK, Beitrag zur diätetischen Kaseintherapie. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 100, 61, 1923.
6. BAHRDT und BAMBERG, Tierversuche über die Wirkung niederer organischer Säuren auf die Peristaltik. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 3, 322, 1912.
7. BAHRDT und BEIFELD, Über die Wirkung der Nahrungskomponenten der Frauenmilch auf die Darmflora des Säuglings. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 72, 71, 1910.
8. BANG, Mikromethoden zur Blutuntersuchung, 4. und 5. Aufl. München und Wiesbaden 1922.
9. BENDIX und FINKELSTEIN, Ein Apparat für Stoffwechseluntersuchungen am Säugling. *Dtsch. med. Wochenschr.* Jg. XXVI, Nr. 42, 672, 1900.
10. BENJAMIN, Der Eiweissnährschaden des Säuglings. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 10, 185, 1914.
11. BESSAU und TOBLER, Allgemeine pathologische Physiologie der Ernährung und des Stoffwechsels im Kindesalter. Wiesbaden 1914.
12. BEUMER und SOECKNICK, Über organische Acidose und Alkalose. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 37, 236, 1924.
13. BIEDERT, Kasein und Fett im Säuglingsdarm. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 28, 21, 1888.
14. —, Über diätetische Behandlung der Verdauungsstörungen der Kinder. *Arch. f. Kinderheilk.* 27, 161, 1899.
15. BLÜCHDOEN, Biologische Untersuchungen über die Darmflora des Säuglings. *Monatsschr. f. Kinderheilk.* 13, 297, 1916.

16. BOKAI, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Darmbewegungen. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 24, 153, 1888.
17. BROCK, Über die Urinazidität und ihre Bestimmung. Zeitschr. f. Kinderheilk. 101, 51, 1924.
18. —, Stickstoff und organische Säuren im Säuglingsharn. Zeitschr. f. Kinderheilk. 39, 44, 1925.
19. —, Weiterer Beitrag zur Frage der Ausscheidung vor organischen Säuren. Zeitschr. f. Kinderheilk. 41, 378, 1926.
20. BROWN und TISDALL, Factors involved in the acidity of the stools of infants. New York state journ. of med. 25, 152, 1925. Ref. Heller in Zentrabl. f. d. ges. Kinderheilk. 18, 471, 1925.
21. BUDDE, Eiweissangebot und organische Säuren beim Säugling. Zeitschr. f. Kinderheilk. 41, 370, 1926.
22. BURGESS und OSMAN, Acidosis in relation to acute rickets. Lancet 206, 281, 1924.
23. CAJORI, CROUTER and PEMBERTON, The effect of therapeutic application of external heat on the acidbase equilibrium of the body. Journ. of biol. chem. 57, 217, 1923.
24. CATEL und VON GRAEVENITZ, Über den Einfluss von flüchtigen Fettsäuren und Milchsäure sowie von enterokokken- und kolivergorener Kuhmagermilch auf den Tierdarm. Jahrb. f. Kinderheilk. 109, 249, 1925.
25. CATEL, Über den Einfluss bakteriell zersetzter Milch (einschliesslich der Buttermilch und Eiweissmilch) auf die Peristaltik. Jahrb. f. Kinderheilk. 117, 33, 1927.
26. COLLIP und BACKUS, The effect of prolonged hyperpnoea on the carbon dioxide combining power of the plasma, the carbon dioxide tension of alveolar air and the excretion of acid and basic phosphate and ammonia by the kidney. American journ. of physiol. 51, 568, 1920.
27. CZERNY, Kräftige Kost. Jahrb. f. Kinderheilk. 51, 15, 1900.
28. — und KELLER, Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie, 2. Aufl. Bd. I Leipzig und Wien 1923.
29. DAVIES, HALDANE and KENNAWAY, Experiments on the regulation of the blood's alkalinity. Journ. of physiol. 54, 32, 1920.
30. DEMUTH, Zur Physiologie und pathologischer Physiologie der Milchverdauung im Säuglingsalter. Ergebn. d. inner. Med. und Kinderheilk. 29, 90, 1926.
31. —, EDELSTEIN und PUTZIG, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Hitze auf den Säugling. Zeitschr. f. Kinderheilk. 41, 1, 1926.
32. DRUCKER, Clinical investigations into the pathogenesis of infantile tetany. Acta paediatrica. Vol. VI Supplem. 1927.
33. EHRSTRÖM, Laborationskurs i Medicinsk Kemi för medicinestuderande. Helsingfors 1917.

34. EITEL, Die wahre Reaktion der Stühle gesunder Säuglinge bei verschiedener Ernährung. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 16, 13, 1917.
35. ENDRES, Über Gesetzmässigkeiten in der Beziehung zwischen der wahren Harnreaktion und der alveolären CO_2 -Spannung. *Biochem. Zeitschr.* 132, 220, 1922.
36. ESCHERICH, Beiträge zur antiseptischen Behandlungsmethode der Magen-Darmerkrankungen des Säuglings. *Verh. d. Gesellsch. f. Kinderheilk.* Wiesbaden s. 31, 1887.
37. FINKELSTEIN, Lehrbuch der Säuglingskrankheiten, 3. Aufl. Berlin 1924.
38. — und MEYER, Über Eiweissmilch. Ein Beitrag zum Problem der künstlichen Ernährung. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 71, 525, 1910.
39. FREUDENBERG, Das Problem der Acidose bei den Ernährungsstörungen des Säuglings. *Ergebn. der inner. Med. und Kinderheilk.* 28, 579, 1925.
40. —, Wege und Ziele der neueren Rachitisforschungen. *Klin. Wochenschr.* Jg. 1, Nr. 28, 1422, 1922.
41. —, Störungen des Säurebasenhaushaltes beim Kinde. *Klin. Wochenschr.* Jg. 5, Nr. 44, 2049, 1926.
42. FREUDENBERG und HELLER, Was leistet die Messung der Wasserstoff-ionenkonzentration des Säuglingsstuhles für die Beurteilung der Darmgärung? *Jahrb. f. Kinderheilk.* 94, 25, 1920.
43. —, Über den Einfluss von Eiweiss und Kalk auf die Gärung. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 95, 314, 1921.
44. —, Der Einfluss verschiedener Zuckerarten, des Fettes sowie der Nahrungskonzentration auf die Gärung. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 96, 49, 1921.
45. FRIEDERICHSEN, Om azidose hos spæde børn. En bidrog till de acute Ernaeringsforstyrelsens Klinik. Dissert. Kopenhagen 1923.
46. —, Om neutralitetsregulationen hos Brystbarnet. *Medicinsk Revue* 40, 21, 1923.
47. GALLWITZER-MEIER, Die Regulierung des Säurebasengleichgewichts. *Klin. Wochenschr.* Jg. 5, Nr. 17, 737, 1926.
48. GAIZLER, VON, Azetonurie bei laugevergifteten Kindern. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 101, 87, 1923.
49. GAMBLE, *American journ. of dis. of childr.* 28, 1924. Zit. nach Landsberger (81).
50. GIGON, Die Schwankungen in den wichtigsten Bestandteilen des Blutes und ihre klinische Bedeutung. *Ergebnisse der inner. Med. und Kinderheilk.* 30, 85, 1926.
51. GOIFFON, *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 87, 1009 et 88, 1333. Zit. nach Hottinger (70).
52. GRANT and GOLDMAN, A study of forced respiration: experimental production of tetany. *American journ. of physiol.* 52, 209, 1920.

53. GYÖRGY: Über die Säureausscheidung im Urin bei Tetanie. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 99, 104, 1922.
54. —, Über den Einfluss der Ernährung auf die Säureausscheidung durch den Urin im Säuglingsalter. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 99, 109, 1922.
55. —, Über Rachitis und Tetanie. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 102, 145, 1923.
56. —, Die Säureausscheidung im Urin bei Rachitis und ihre therapeutische Beeinflussung. Beitrag zur Lebertran- und Strahlenwirkung. *Zeitschr. f. die ges. exp. Med.* 38, 9, 1923.
57. —, Zur Frage der Säureausscheidung im Urin. *Zeitschr. f. die ges. exp. Med.* 43, 605, 1924.
58. —, Die Bedeutung der physikalischen Chemie für die Pädiatrie. Jahresbericht über d. ges. Kinderheilk. 7, 10, 1925.
59. GYÖRGY, KAPPES und KRUSE. Das Säurebasengleichgewicht im Blut, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. I. H-Ionenkonzentration und CO_2 -Gehalt. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 41, 700, 1926.
60. HALDANE, Some recent advances in the physiology of respiration, renal secretion and circulation. *Brit. med. journ.* p. 409, 1921. Ref. *Laewy, Zentralbl. f. die ges. Kinderheilk.* 11, 388, 1921.
61. —, Experiments on the regulation of the blood's alkalinity. *Journ. of physiol.* 55, 265, 1921.
62. —, Experimental and therapeutic alterations of human tissue alkalinity. *Lancet* 206, 537, 1924.
63. HALLERWORDEN, Über Ausscheidung von Ammoniak im Urin bei pathologischen Zuständen. *Archiv f. exp. Pathol. und Pharmak.* 13, 237, 1880.
64. HAMBURGER, Arteigenheit und Assimilation. Deuticke 1903. Zit. nach Finkelstein (37).
65. HAMMARSTEN, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 10. Aufl. München 1923.
66. HASSELBALCH, Ammoniak als physiologischer Neutralitätsregulator. *Biochem. Zeitschr.* 74, 18, 1916.
67. —, Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. *Biochem. Zeitschr.* 78, 112, 1916.
68. HECHT, Die Faeces des Säuglings und des Kindes. Berlin—Wien 1910.
69. HESS, The therapeutic value of egg yolk in rickets. *Journ. of the Americ. med. assoc.* 81, 15, 1923. Zit. nach Ylppö (138).
70. HOTTINGER, Ausscheidung organischer Säuren im Urin. *Monatsschr. f. Kinderheilk.* 30, 497, 1925.
71. HULDSCHINSKY, Über die flüchtigen Fettsäuren im Mageninhalt gesunder Säuglinge. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 3, 366, 1912.
72. JUNDÉLL, Klinische Versuche über die Prophylaxe der Rachitis. *Acta paediatrica* 5, 1, 1925.

73. KAYSER, Études sur la fermentation lactique. Ann. de l'Inst. Pasteur. 8, 737, 1894.
74. KELLER, Zur Kenntnis der Gastroenteritis im Säuglingsalter. Ammoniak-ausscheidung. Jahr. f. Kinderheilk. 44, 25, 1897.
75. KLINKE, Zur Frage der NH_3 -Ausscheidung beim Säugling. Jahr. f. Kinderheilk. 110, 159, 1925.
76. —, Das Hühnerei in der Ernährung der Spasmophilen. Jahrb. f. Kinderheilk. 114, 1, 1926.
77. KÖNIG, Nahrung und Ernährung des Menschen. Kurzes Lehrbuch. Berlin 1926.
78. KRAMÁR, Untersuchungen über die Pathologie der Säuglingsintoxikation. II. Mitteilung. Die Rolle des Eiweisses. Jahrb. f. Kinderheilk. 115, 289, 1927.
79. KRASEMANN, Blutalkalesenzuntersuchungen bei gesunden und kranken (insbesondere intoxizierten) Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilk. 97, 85, 1922.
80. LANDSBERGER, Zur Frage der NH_3 -Bildung beim Säugling. Zeitschr. f. Kinderheilk. 39, 587, 1925.
81. —, Über die Ausscheidung von organischen Säuren im Säuglingsharn. Zeitschr. f. Kinderheilk. 39, 597, 1925.
82. LANGSTEIN und MEYER, Die Azidose des älteren Kindes. Jahrb. f. Kinderheilk. 61, 454, 1905.
83. LESNÉ et RICHET, Anaphylaxie alimentaire aux œufs. Arch. de méd. des enfants. 16, 81, 1913.
84. LJUNGDAHL, Une méthode de détermination de l'ammoniaque de l'urine. Extrait des comptes rendus des séances de la Société de Biologie (Réunion biologique de Suède). Séance du 10 décembre 1922. T. LXXXVII, p. 1414.
85. LUST, Die Durchlässigkeit des Magendarmkanals für heterologes Eiweiss bei ernährungsstörungen Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilk. 77, 243, 1913.
86. MEYER und LANGSTEIN, Die Azidose des Säuglings. Jahrb. f. Kinderheilk. 63, 30, 1906.
87. MICHAELIS, Die Wasserstoffionenkonzentration. Berlin 1914.
88. —, Praktikum der physikalischen Chemie insbesondere der Kolloid-chemie. 3. Aufl. Berlin 1926.
89. MISLOWITZER, Ein neues Potentiometer. Biochem. Zeitschr. 199, 68, 1925.
90. —, Zur Messung des pH von Plasma, Serum und Blut mit der Chinhydromethode. Klin. Wochenschr. Jg 5, Nr. 40, 1863, 1926.
91. MORO, Über enterale Infektion bei Säuglingen. Monatsschr. f. Kinderheilk. 22, 273, 1922.
92. —, Über die Intoxication. Jahrb. f. Kinderheilk. 94, 217, 1920.
93. —, Über Eier als Kindesnahrung. Dtsch. Wochenschr. Jg. 50, Nr. 38, 1296, 1924.

94. MÜLLER, E., Klinische Untersuchungen über die Reaktion von Urin und Stuhl auf neutrale Lackmustinktur bei Kindern. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 84, 329, 1916.
95. MÜLLER, J., Über die Reaktion der normalen Säuglingsfaeces. Dissert. Rostock. 1907.
96. NAYNIN, Der Diabetes mellitus. 2. Aufl. Wien 1906.
97. NEUBERG, Der Harn sowie die übrigen Ausscheidungen und Körperflüssigkeiten von Mensch und Tier. Berlin 1911.
98. PALMER, Titration organischer Säuren im Urin. *Journ. of biol. chem.* 68, Nr. 2, 1926.
99. PARNAS und KLISIECKI, Über die Ammoniakgehalt und die Ammoniakbildung im Blute. *Biochem. Zeitschr.* 173, 224, 1926.
100. PFAUNDLER, Über die aktuelle Reaktion des kindlichen Blutes. *Arch. f. Kinderheilk.* 41, 161, 1905.
101. — und SCHLOSSMANN, Handbuch der Kinderheilkunde. 3. Aufl. III. Bd. Leipzig 1924.
102. PINCUS, *Zit. nach Ehrström* (33).
103. PORGES, LEIMDORFER und MARKOVICI, Über die Kohlensäurespannung des Blutes in pathologischen Zuständen. *Zeitschr. f. klin. Med.* 73, 387, 1911.
104. PRÜFER, Die Gesamtstickstoff- und Ammoniakausscheidung im Harn bei fett- und kohlenhydratangereicherter Säuglingsnahrung. Dissert. Leipzig 1920.
105. ROBINSON, STEARNS und DANIELS, A study of the hydrogen-ion concentration of the urine of infants. *Prelim. report. Americ. journ. of dis. of childr.* 28, 727, 1924. *Ref. György in Zentralbl. f. Kinderheilk.* 18, 379, 1925.
106. RÜHLE, Eiweiss und Gärung. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 101, 127, 1923.
107. SALGE, Beispiele für die Bedeutung physikalischer und physikalisch-chemischer Forschungen in der Physiologie und Pathologie des Säuglings. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 7, 292, 1913.
108. SCHADE, Die Physikalische Chemie in der inneren Medizin. Dresden und Leipzig 1921.
109. SCHEER und MÜLLER, Azidität und Pufferungsvermögen der Fäzes. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 101, 143, 1923.
110. —, Über den Gärungsverlauf im Darm. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 102, 93, 1923.
111. SCHIFF und KOCHMANN, Zur Pathogenese der Ernährungsstörungen beim Säugling. I. Mitteilung. Chemische Leistungen der Colibakterien. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 99, 181, 1922.
112. — und BAYER, Zur Pathogenese der Ernährungsstörungen. Ernährungstherapie der Exsikkose. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 115, 253, 1927.
113. SCHITTENHELM, Zur Frage der Ammoniakausscheidung im menschlichen Urin. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* 77, 517, 1903.

114. SCHITTENHELM und WEICHARDT, Über celluläre Anaphylaxie, Enteritis anaphylactica, Conjunctivitis und Rhinitis anaphylactica (Heufieber) und deren sog. spezifische Heilung. Dtsch. med. Wochenschr. 37, 867, 1911.
115. SCHLOSS and STETSON, The occurrence of acidosis with severe diarrhea. Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 13, 1917. Zit. nach Freudenberg (39).
116. SCHLOSSMANN, Die Reaktion des Säuglingsstuhles und ihre Bedeutung für die Praxis. Zentralbl. f. Kinderheilk. Jg. 11. 237, 1906. Zit. nach Eitel und Bessau.
117. SCHMIDT-STRASSBURGER, Die Faeces des Menschen. Berlin 1915.
118. SELTER, Die Verwertung der Faecesuntersuchung für die Diagnose und Therapie der Säuglingsdarmkatarrhe. Stuttgart 1904.
119. SITTLER, Die Abhängigkeit der Darmflora des Säuglings von diätetischen Einflüssen. 11 Vers. d. Vereinig. südwestdeutsch. Kinderärzte. Frankfurt a. m. Dez. 1908. Zit. nach Bessau.
120. SLAVIK, Proteinkörpertherapie bei Säuglingen (Hühnereiweiss, Frauenmilch und Aolan). Jahrb. f. Kinderheilk. 94, 192, 1926.
121. VAN SLYKE und PALMER, Journal of biol. chem. 41, 567, 1921. Zit. nach Brock (17).
122. SÖRENSEN, Enzymstudien II. Biochem. Zeitschr. 21, 131, 1909.
123. STEINITZ, Zur Kenntnis der chronischen Ernährungsstörungen der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. 57, 689, 1903.
124. STENSTRÖM, Studien über den Säuregehalt des Blutes und des Harns bei Säuglingen mit chronischer Ernährungsstörung. Acta paediatrica, 1, 381, 1921—22.
125. STRAUB, Störungen der physikalisch-chemischen Atmungsregulation. Ergebn. d. inner. Med. und Kinderheilk. 25, 1, 1924.
126. —, BECKMANN, ERDT und METTENLEITER, Die Tagesschwankungen der Kohlensäurespannung und ihre Ursachen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 117, 497, 1915.
127. —, BECKMANN, ERDT und METTENLEITER, Über Änderungen in der Atmungsregulation durch psychische und pharmakologische Einflüsse. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 117, 419, 1915.
128. TISSIER, Ätiologie und Pathologie der Gastro-Enteriten. Verh. d. Sekt. f. Kinderheilk. a. d. 13. internat. Kongr. in Paris 1900. Zit. nach Bessau.
129. TORRES, American. Journ. Child. Dis. Zit. nach Drucker.
130. VEIL, Über die Bedeutung der Ionenazidität des Harns für allgemeine klinische Vorgänge. Klin. Wochenschr. 1, 2176, 1922.
131. VOGT, Die Bedeutung der Eier als Bestandteil der Säuglingsernährung. Monatsschr. f. Kinderheilk. 8, 586, 1910.
132. WALTER, Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmacol. 7, 148, 1877.

133. WERNSTEDT, Zur Frage der Ernährung spasmophiler Säuglinge. Bemerkungen zur Arbeit Klinkes: Das Hühnerei in der Ernährung der Spasmophilen. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 115, 307, 1927.
 134. WINTERSTEIN, Neue Untersuchungen über die physikalisch-chemische Regulierung der Atmung. *Biochem. Zeitschr.* 70, 46, 1915.
 135. —, Die Reaktionstheorie der Atmungsregulation. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiologie.* 187, 293, 1921.
 136. WOLFF, Über den Einfluss verschiedenartiger Nährlösungen auf die Säurebildung durch *Bacterium lactis aerogenes*. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 31, 226, 1922.
 137. YLPPÖ, Neugeborenen-, Hunger- und Intoxikationsacidosis in ihren Beziehungen zueinander. Berlin 1916.
 138. —, Über die Anwendung der Eier als Antidiarrhoicum in der Säuglingsnahrung. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 41, 240, 1926.
-

Symmetrical Familial Lenticular Degeneration¹ **(K. Wilson's Disease).**

(With a supplement respecting anatomical findings in other lenticular lesions.)

A contribution to the case-history.

By

TH. FRÖLICH and FRANCIS HARBITZ.

A. Clinical section (FRÖLICH).

As is known, the conscious, voluntary, intentionally directed movements of the muscles of the body are in the first place conveyed from the cortex cerebri to the musculature by the agency of the cortico-muscular tracts, of which the so-called pyramidal tracts form an important part.

Pathological conditions which lead to interruptions in the pyramidal tracts give rise to spastic paralyses, with increased reflexes, positive Babinski and cessation of abdominal reflexes.

Another and equally essential part of the motoric functions of the body is the regulation of the co-operation between the individual muscles or groups of muscles and of the purely involuntary state of tension, the tonus, which the muscles must acquire during this process, in other words, the control of the static equilibrium in the work of the muscles.

This part of the body's motoric activity is effected by aid of the so-called extra-pyramidal system, represented by the

¹ Case briefly reported at meeting of The Norwegian Medical Society on 21/12 1927, with lantern views of the anatomical changes.

neo-striatum, pallidum, corpus subthalamicum and subst. nigra, whereto must be added the n. ruber and dentatus with conductive tracts belonging thereto.

Pathological processes in the extra-pyramidal system lead sometimes to a certain sluggishness and lack of vigour in the voluntary movements as well as absence of reactive impulses, the so-called hypokinetic or akinetic states; sometimes to pronounced pathological forms of movement, such as chorea, athetosis, tic-movements and myoclonia, the so-called hyperkinetic states; and, finally, to changes in the tonicity of the musculature, either as a reduced tonus or as a greatly increased tonus in the form of general muscular rigidity or a more local rigor of separate groups of muscles, often accompanied by tremor, such symptoms as we know from the clinical picture in WILSON'S disease, paralysis agitans and the postencephalitic lesions (Parkinsonismus).

The cases from which the post mortem findings shall be demonstrated this evening by Professor HARBITZ may most probably be regarded as belonging to this latter group of the extra-pyramidal lesions, and as one of the patients has lain for a short time in the children's section of the University Hospital, I shall briefly describe the clinical picture of the illness.

B.N., girl aged 8 months, admitted ²⁰/₁₁ 1926 to the children's ward in the University Hospital and died ²⁸/₁₁, three days after admission.

The father and mother, who are first cousins, are alive and well. Family healthy both on father's and mother's side. Their first child died in convulsions when 7 weeks old, child No. 2 is alive and well, No. 3 died in convulsions when 4 days old, No. 4 is the present patient.

The birth was spontaneous, but protracted (12 hours), 1 week too early. Weight at birth 3250 gr. Length 49 cm. Breast-fed for 1 month, afterwards bottle-fed.

In the 2nd week the patient had an attack of convulsions. In the mother's opinion the child has always lain remarkably quiet in the bed, »hardly ever kicks», has not lifted its head from the pillow and has not been able to sit up.

Present state: Patient shows average amount of flesh, cries with powerful voice, after crying occasional apnoea. Slight serborrhea, slight conjunctivitis. No exanthema. No oedemata. No glands. Nothing to note in fauces. Pulse 140, regular. Respiration untroubled. Tongue moist, clean. Temp. 37.2. In heart, liver, spleen and abdomen nothing to note. Over both lungs rhonchi and sibili. Pupils equally large, react to light.

There is considerable rigidity in the flexors of the arms and abductors of the legs, in part also in the flexors of the legs. Facialis negative. Peroneus negative. Lively bicipital and patellar reflexes. No foot-clonus. BABINSKY !. If the child is held up loosely, the lower extremities are pressed closely together.

²²/₁₁, two days after admission: Temp. 39.7—39.1. Yesterday twitchings in left arm, this morning a general attack of convulsions, followed by sleep until 11 a. m. Has, when visited, slight twitchings, alternatingly in all 4 limbs, but without any collective eclamptic picture. Now and then twitchings in the body. Groaning respiration. Slow nystagmus movements.

²⁸/₁₁. Temp. 38—41. The twitchings have continued periodically since yesterday, intervals of quiet sleep without twitchings. Slight stiffness of neck. Has still monomuscular twitchings on both sides.

Yesterday diffuse bronchitic sounds on both sides. These have to-day decreased, but prolonged expirium is heard on right posterior surface. Was given a bath. Lumbar puncture: 10 ccm. of clear fluid in drops. Cell-index 6. HELLER, in dilution 1:5: negative. Sugar 0.099 mgr. %. ²⁴/₁₁. Patient died yesterday evening in convulsions and twitchings.

Before proceeding to further discussion of the clinical picture I wish to point out that I had not intra vitam diagnosed a lenticular lesion. I had myself sent the patient to the hospital under the diagnosis of »LITTLE'S disease», but during the 3 days' observation I altered the diagnosis to »Encephalopathia», as I became convinced that it was no typical LITTLE'S disease.

The brain in infancy being so little differentiated, we can hardly expect to find the typical clinical picture of a lenticular lesion, and yet in this case there were some features in the

picture presented that accord well with the pathologico-anatomical findings.

The typical symptom-complex in WILSON'S disease — *progressive lenticular degeneration* — consists of tremor, rigidity, sluggishness of movement, mask-face, dysarthria, dysphagia, as well as pronounced apathy, to which comes the specific liver disease.

In the case of my patient I would first draw attention to the mother's statement that this child has always lain remarkably quiet in the bed, has hardly ever kicked (it is perhaps precisely the kicking movements of infants that form an expression for the predominating function of the lenticular nucleus, especially of the pallidum, in that age). The child has not raised its head from the pillow and has not been able to sit up.

This must be regarded as an expression for the general muscular rigidity and strongly reminds us of the difficulty that patients with paralysis agitans have in raising themselves up in the bed, — they must get a push in order to be able to start the movement.

During the time the child was in the hospital we found a pronounced rigidity in the flexors of the arms and in the abductors of the legs, as well as the spontaneously occurring spasm in the abductors when the child was lifted up, without its being possible to say that the patellar reflexes were increased, although they were lively, and with negative BABINSKI reflex, a state of affairs which affords good data for the diagnosis of a lenticular lesion.

Another peculiarity of the clinical picture which is also remarkable is seen in the slight, periodically occurring, monomuscular twitchings, regarding which we have expressly noted that they did not present 'any collective eclamptic picture'.

In spite of the existing rise in temperature, to 41° (possibly also a central (hypothalamic) symptom), we could not characterise these twitchings as being the outcome of a meningitis, a view which was also confirmed by the lumbar puncture, which revealed normal conditions, apart from the

large quantity of sugar, which is also a known feature in the post-encephalitic lesions in the central ganglia.

I am therefore inclined to believe that these monomuscular twitchings may be regarded as a divergent form of the tremor which is otherwise found in progressive lenticular degeneration. Moreover, myorhythmic twitchings, which otherwise belong to the hyperkinetic extra-pyramidal lesions, are not unknown also in the akinetic forms, especially the post-encephalitic.

From what I have here set forth, I believe that the clinical picture of the disease corresponds well with the picture of a lenticular lesion, and it is then a question whether we are not here confronted with a case of WILSON's disease in infancy, the more so because the lesion in this case is pronouncedly familial, which the disease seems to be in about 50 % of the cases, according to a comparison of all hitherto known cases made by the DANISH author, HALL.

In our patient's family 3 children died presenting clinical pictures which, according to the mother's statement, greatly resembled each other.

B. Anatomical section (HARBITZ).

We have by degrees in the last few decades become aware of the fact that there exist two kinds of motoric tracts:

a) The cortico-spinal tracts, the pyramidal tracts, with their well-known localisation and their 2 neurones with ganglion-cells and nerve-fibres which transmit the voluntary movement-impulses.

b) But there are besides other tracts, — the *extra-pyramidal system*, which in rest and movement regulates the muscular tonus and the static co-operation of the individual muscles, especially the antagonists, — the *myostatic system*. If there are pathological changes in the nerve-nuclei governing these functions or if there occurs an interruption in the tracts leading therefrom and communicating with each other or with the pyramidal tracts, we get a number of functional distur-

bances, of which the main symptoms are *rigidity* and *tremor*, — syndromes of the most various kinds and likewise having the most various causes. In some cases the most prominent symptoms are muscular rigidity, restricted movements and tremor in the extremities, the *pallidum syndrome* (for example, in paralysis agitans); in other cases there is diminished tonus, peculiar phenomena of movement with fixation of the joints and increased muscular movements with athetosis, chorea, torsion-spasms etc., especially in the *neo-striatum syndromes*. But of course, if several tracts are attacked at the same time, we also get a combination of the symptoms, such as we probably have in pseudo-sclerosis and in WILSON'S disease.

Now it has been found that lesions of the most various kinds with seat in parts of these nerve-centres with their tracts (for the syndrome is dependent on the localisation) may be due to many different causes. First and foremost comes into consideration arterio-sclerosis in the cerebral arteries (doubtless often the cause of paralysis agitans).

In the next place, certain forms of poisoning, such as, for example, carbon monoxide¹, phosgene, prussic acid, which can occasion remarkable, even symmetrical, emollitions in the central ganglions; furthermore, cerebral syphilis with these localisations. Moreover encephalitis lethargica² and other forms of encephalitis as sequel to some other disease may produce symptom-complexes which belong here. The same applies to the sequelae of rheumatic chorea. In such cases it is precisely the here-mentioned ganglia and tracts that we find attacked. According to the main symptoms the following groups have been set up: 1) An athetosis group (for example, after cerebral

¹ At an inquest some years ago a necropsy was made (No. 7/1922) on a young woman aged 28, who had died of light-gas poisoning (suicide) about 30 or 32 hours after the poisoning had begun. The lenticular nucleus on the left side was found to be soft and emoliated in the inner 2-3rds to the size of a bean. The same was also the case on the right side more upwards and inwards. No hemorrhage. No changes in the blood-vessels.

² Respecting the localisation of the inflammation in lethargic encephalitis, cf. my work on this subject in Norsk Mag. for Lægevid. 1920, pp. 528 et seq.

infantile paralysis). 2) The choreatic group, including HUNTINGDON'S chorea. 3) A hypertonic-akinetic group, PARKINSONISMUS, probably the most important group, to which belongs paralysis agitans, K. WILSON'S disease and the WESTPHAL-STRÜMPFEL pseudo-sclerosis.¹

Here, however, we come in upon pathological conditions which seem to be able to develop on a hereditary basis from *endogenous* causes and without connection with exogenous toxic or infectious-toxic agents or diseases of the blood-vessels.

One of the most interesting genuine hereditary lesions is the malady that is now usually called WILSON'S *disease* (after S. A. KENNYER WILSON, who first described the disease in 1912¹), — a hypokinetic-hypertonic syndrome. The disease is also often called *hereditary lenticular degeneration* or *hepato-lenticular degeneration*, because, strange to say, the liver is frequently found to be attacked (cirrhosis hepatis) in addition to degeneration of the lenticular nucleus with foci in both the striatum and pallidum, while besides there are often mental symptoms.

This peculiar disease has attracted much attention since it first became known, and there now exists a great deal of literature on the subject. It is probably also the fact that previously described cases of peculiar forms of dementia in several members of a family have doubtless belonged to this category, notably a familial illness which A. HOMÉN² described already in 1890, regarded, it is true, as being of luetic nature (since described by him in 1892, 1906 and 1913).

¹ Cf. also A. JACOB: *Extrapyramidale Erkrankungen*, 1923, and E. LOTMAR: *Die Stammganglien und die extrapyramidalmotorischen Syndrome*, 1926.

² Progressive lenticular degeneration. A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912. Quoted in PATRICK and BASSOE: *Nervous and mental diseases*, 1912. Vol. X.

³ This familial disease was found in 5 out of 11 members of a family and is very fully described by A. HOMÉN. It expresses itself with degeneration and emollition foci in the lenticular nucleus, as well as cirrhosis of the liver and renal and arterial changes. HOMÉN assumed lues hereditaria tarda to be the cause, but based on a predisposition, a degenerative tendency.

A Danish author, C. HALL¹, has recently written a rather long monograph on the subject and has therein collated 64 cases described by others, as well as 4 cases of his own. It appears from his survey that the disease most frequently occurs in males aged from 11 to 25 years, but he also mentions cases observed in children down to the age of 3, counting from the first beginning of the symptoms. The main symptoms are always tremor and rigidity together with muscular weakness, usually without disturbances of the reflexes or of sensibility. Tremor is brought on by active movements, is increased in emotions and is absent during rest. There is dysarthria, frequently uncontrollable laughter or crying, disturbances in swallowing and in walking, as well as mental disturbances. A peculiar and often observed symptom is abnormal pigmentation in the skin and especially in the cornea.

The disease develops slowly, in the course of years, it is progressive and ends fatally. It often develops on hereditary-familial basis, i.e., from endogenous causes (demonstrated, we are told, in 31 out of 60 cases), but also exogenous causes, trauma, infections and intoxications may perhaps be the causal factor in some cases, or at any rate indirectly give rise to the disease. It is a question whether these cases with similar symptom-complex ought not to be kept apart from the WILSON's disease proper.

Anatomically there is seen in WILSON's disease a wasting of the nerve-tissues in the central ganglia, in the striatum and pallidum, with conversion into a spongiöse neuroglia tissue containing numerous cavities. Similar changes, although less pronounced, are found in the thalamus opticus, in the capsulae internae and also in the corticalis. In addition there is very often, indeed almost constantly, present a cirrhosis of the liver, which, however, as a rule, has not given special symptoms.

WILSON's disease is doubtless to be regarded merely as

¹ La dégénérescence hépato-lenticulaire (MALADIE de WILSON — Pseudo-sclérose) 1921.

one type within a group of diseases which are closely related to each other in symptoms, anatomically and genetically.

Thus HUNTINGTON's chorea, which is likewise a pronouncedly hereditary malady, seems to be related hereto.¹

Pseudo-sclerosis (WESTPHAL-STRÜMPFEL) represents also a similar pathologico-anatomical process, although as a rule considerably more diffused. Therefore we often find also in this form of disease distinct symptoms from the cerebellum, as well as psychic abnormalities. Spongiose tissue has been found in the nucleus dentatus and in the corticalis. Also in this disease affection of the cornea occurs.

The post-mortem findings (Necropsy No. 206/1926) in the case described by Professor FRÖLICH were as follows:

Case I. The child was 8 months old, well-developed and well-fleshed.

Heart and lungs normal, likewise the thymus, which weighed 12 gr., and gland. thyreoid., which weighed 4 gr.

Throat, spleen and kidneys likewise normal. The same is the case with the stomach, intestines and urine and genital organs.

The liver weighed 185 gr., was red-brown and of normal shape and consistency. Had normal and distinct markings. Microscopically there was seen no increase in connective tissue, either intra-acinous or interacinous. No degeneration or accumulation of pigment.

The coverings of the head and cranium normal. The dura mater not adherent to the thin membranes, which were somewhat oedematous and hyperæmic, but showed no remains of hemorrhages or fresh hemorrhages. On the surface of the brain there could not be seen or felt some hardened sclerotic or yellow-white degenerated portions. No thrombi in the blood-vessels at the base or elsewhere. The nerves at the base normal. The temporal fossae rather deep, the orbital arch somewhat projecting and the lamina cribrosa depressed. The pons Varoli and med. oblongata possibly somewhat firmer and harder than normal. The cerebellum rather large but symmetrical. No hydrocephalus int. The corpus call. and fornix showed no change, neither did the cerebellum.

¹ Cf. OLAV HANSEN: Transactions of Norwegian Medical Society for 1926.

The surface of the central ganglions, especially on the right side, is possibly a little firmer than usual. Further the substance in the outer *third part of the lenticular nucleus on both sides* is found in front to be *porous, softened and honeycombed*. This continues backwards through the lenticular nucleus both in the *putamen* and in the *pallidum*. In the posterior portion of the lenticular nucleus this condition is less evident. The nucleus caud. and capsula int. are throughout of normal appearance.

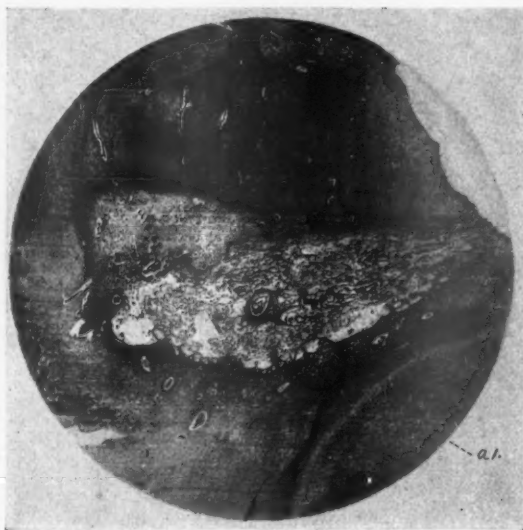


Fig. 1. Right lenticular nucleus (case 1). Mikrophoto, enlargement 11.

In the middle of the right centrum semi-ovale there is found a fissure about 3 or 4 cm. long and 1 cm. wide, with softened walls. It lies outside of the central ganglions, corresponding to the foremost half of these latter, and extends a little forwards in the frontal lobe. It also goes rather deep down to some of the sulci and continues fairly far backwards with separate cavities and fissures apart from the first-mentioned large fissure.

The microscopic examination revealed in the main the following picture, which in its leading features was *uniform in the lenticular nuclei on the right* (fig. 1 and 2) and on the *left side* (fig. 3 and 4),

although most pronounced on the *right* side, as well as around the fissures in the *right centrum semi-ovale* (fig. 5), where in fact the greatest changes were found. Around the fissures and the small cysts and in the necrotic reticular tissue there was seen in both nuclei, especially in the putamen, somewhat less in the pallidum, a softened, greatly oedematous reticular tissue with wide fissures and with the glia-cells sundered from each other and in part changed, especially swollen up or degenerated. Hardly any ganglia-cells were found,

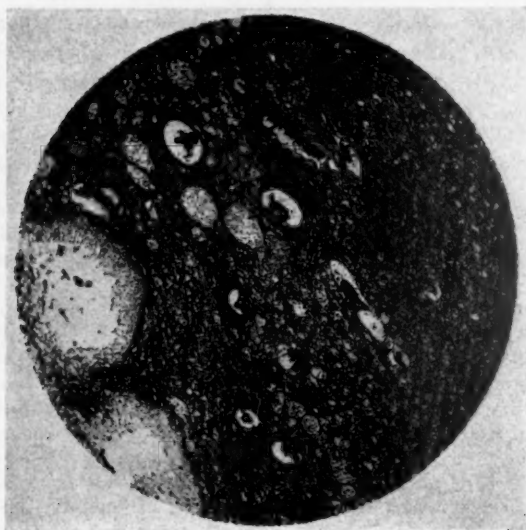


Fig. 2. The right lenticular nucleus (case 1). Enlargement 125.

nor medullary sheaths either, but on the other hand there were lumpy, highly-coloured masses, which must be supposed to be remains of degenerated ganglia-cells. The blood-vessels were somewhat dilated, but what was especially remarkable was that the perivascular lymphatics were greatly distended and formed thick round folds around the vessels. This latter was the case to a great extent outside the fissures. There were no inflammatory cell-changes anywhere, but on the other hand there were here and there, and especially in some of the perivascular lymphatics, scattered cells which resembled granular fat-cells,

which supposition was confirmed by other microscopic preparations.

Around the large fissure in the *centrum semi-ovale* there was found the same softening and the same necrosis of the medullary sheaths. In towards the fissure the glia-tissue was in parts arranged in strips. There was no sign of inflammation here either.

Staining of the medullary sheaths in frozen section was likewise

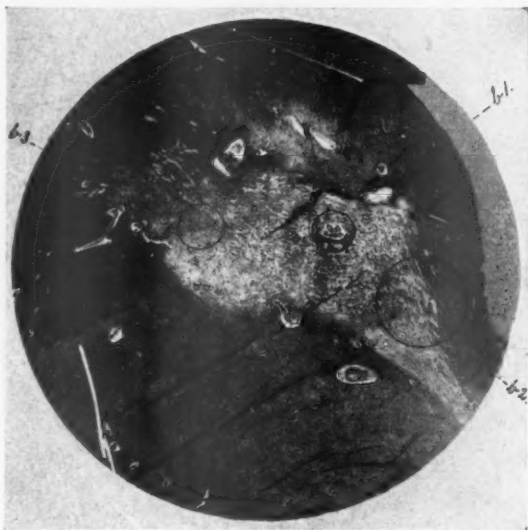


Fig. 3. The link lenticular nucleus (case 1). Microphoto; enlargement 11.

carried out after OLIVECRONA's method and there was found in the vicinity of the fissures and cysts, both in the lenticular nuclei and in the *centrum semiovale* on the right side, an exceedingly great degeneration of the medullary sheaths.

In *fat-stained frozen section* from the same places there were seen extremely numerous *granular fat-cells* (fig. 6), which were present both in the softened reticular tissue around the fissures and cysts and at a long distance therefrom, especially around the blood-vessels.

In section preparations from the *thalamus opticus* on the right and left sides there was seen some hyperæmia and a little dila-

tion of the perivascular lymphatics, but otherwise no abnormalities. No cell-infiltration and no degeneration.

In section from the *spinal cord* in the *lumbar and cervical segments* normal conditions were found.

In 1923 a post mortem examination was made on a newborn child, sister of the above-described, which died 4 days after birth.



Fig. 4. From the lentiform nucleus. Microphoto; enlargement 125.

Case II. The child was born after labour lasting 4 $\frac{1}{2}$ hours. It cried vigorously after birth. On the following day it got convulsions, which recurred several times in the course of the evening. 8 attacks in the night and some attacks the next day. The child became steadily worse, kept moaning and became pale and weak. It lay in a lethargic state, got irregular respiration, had some attacks of convulsions and died 4 days and 6 hours old.

The post mortem (*Necropsy No. 87/1923*) showed a well-shaped female child, well-developed and ordinarily well-fleshed. As to the cranium and coverings of the head nothing to remark.

The brain with its membranes was highly hyperæmic, besides being soft and somewhat oedematous. No hemorrhages in the interior, no softened patches and no cysts, especially none in the central ganglia.

Strong acetone odour from all cavities.

The heart, lungs and thymus are as usual. Mucus and some oedema in the bronchi. Numerous hemorrhages on the surface of the heart and lungs.

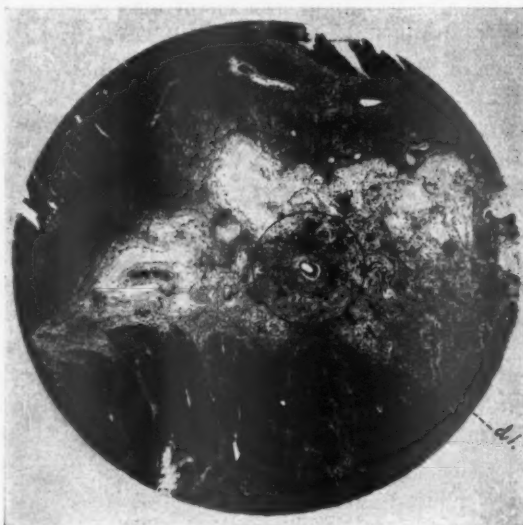


Fig. 5. Microphoto of a big slit in the right semioval centre (case 1).
Enlargement 13.

No fluid in the abdominal cavity.

The spleen weighs 7 gr. Substance normal.

The liver: fairly large and pale yellow in colour, smooth surface, ordinary firm consistency. On the cut-surface nothing to note, either on macroscopic or microscopic examination.

The kidneys are medium large, pale yellowish in colour, showed numerous uric acid infarcts.

The urine contained no sugar.

The stomach contained a small quantity of black substance, doubtless from blood, but no sores of any kind.

In the intestines nothing to note.

Microscopical examination: The central nervous system.

In a large section from the central ganglia on the *right side* there was on the surface just under the ependyma, i.e., in the thalamus opticus, seen nothing abnormal, apart from an oedema. But in the deeper layer, in the *capsula interna* and the *lenticular nucleus* there was, in addition to severe oedema, especially around

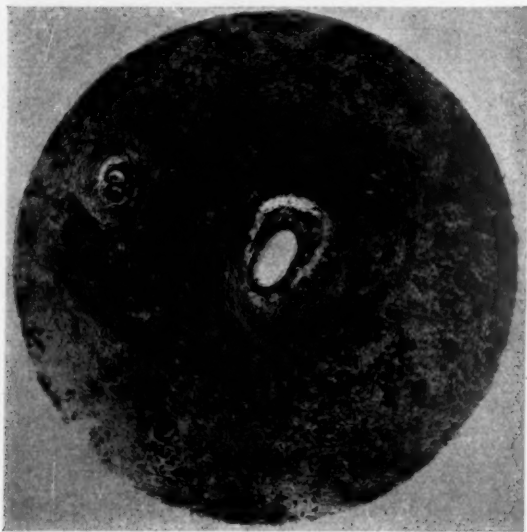


Fig. 6. Microphoto; enlargement 60; with sudan staining of the numerous granular fat-cells (black).

the blood-vessels, found degeneration of the tissue, which appeared to be fibrillary, frayed, with remnants of degenerated ganglia-cells here and there. There were no really certain fissures, but on the other hand cell-infiltration (granular fat-cells) in the walls around some of the larger blood-vessels.

In section through the walls of the cornu ammonis there was seen considerable oedema, but no certain cell-infiltration.

In section from the *left hemisphere* there was great hyperæmia of the membranes and substance and at the same time considerable oedema. There was besides in the depth of the white

matter a little necrosis. The substance was fibrillary. And at the same place here and there some round, vesicular cells, especially in and around the walls of the vessels, doubtless granular fat-cells.

Epicrisis:

Thus there were found also in this case mainly the same changes in the central nervous system as in the child dissected in December 1926: Fibrillary necrosis and oedema in the lenticular nucleus and capsula interna, as well as in the centrum semi-ovale, and at the same places some granular fat-cells and degenerated ganglia-cells.

Taking the two cases together, we have thus found in 2 sisters, who died with cerebral symptoms, a symmetrical degeneration process in both lenticular nuclei and in certain other parts of the brain. No cause thereof could be discovered. There seems to exist a primary degeneration and in conjunction therewith an absorption. In the last case this process was purely in its beginning stage, could indeed only be detected microscopically. In the first case it was considerably more developed, so that perceptible fissures, cysts etc. had been formed. Had the child lived longer, there would undoubtedly have arisen extensive defects in the parts attacked, such as can be seen in pictures of the brain of persons who died in the 2nd or 3rd decade of life (cf., for example, the illustrations in K. WILSON's works). In our cases there was also an absence of abnormal forms of glia-cells such as are usually found in fully developed forms of WILSON's disease.

It is natural to suppose that we are here confronted with cases of K. WILSON's disease. There are absolutely no grounds for assuming that the malady was of exogenous nature and was due, for instance, to an inflammation (e.g. lues), or that it was occasioned by a lesion of the vessels. To this comes the strongly emphasised hereditary element: 3 children

having died in infancy with cerebral symptoms, which seemed to the parents so remarkable that they for this reason raised the question as to whether it was defensible for them to bring more children into the world. (The necropsy in Case No. 2 was made at the request of the parents in order to ascertain whether the death was due to a hereditary disease.)

But our cases nevertheless distinguish themselves in many respects from the previously known cases of WILSON's disease (cf., for example, HALL's collocation of cases). Partly in the fact that our cases concerned infants, from a few days up to 8 months old, which has probly never been observed before, but which still more emphasises the hereditary element in the disease. In the next place, in the point that the cerebral lesion was, it is true, symmetrical, but did not attack the lenticular nucleus alone, but also certain other parts of the brain, especially the white matter in the centrum semi-ovale. Localisations outside the lenticular nuclei have, however, also been observed by others. That the localisation in the separate parts of the lenticular nucleus could not be more exactly determined in our cases, especially not in Case 2, is due to the difficulty found in working with the slightly developed and slightly differentiated brain of these infants. Our cases seem, however, to point to the fact that the localisation to the lenticular nucleus, and especially to the pallidum, is not so strict as is generally supposed. Finally, our cases are distinguished by the fact that the liver did not present any signs of morbid changes. This might, however, be interpreted as meaning that there had not as yet occurred any changes in the liver (eventually co-ordinate with the degeneration in the brain, not primary). Also abnormal pigmentations have not been recorded in our cases, but they have probably escaped notice and neither have they been looked for very carefully. And then this symptom is often absent in WILSON's disease.

But in spite of these differences our observations of *congenital symmetrical lenticular degeneration on hereditary basis*

must nevertheless be regarded as representing examples of the group of maladies now generally called K. WILSON'S disease, or they are perhaps rather to be conceived as a somewhat divergent type, which, however, certainly stands in close relationship to WILSON'S disease in the more restricted meaning of the designation.

On Intussusception in Children.

By

EINAR EDBERG, Göteborg.

The foundation work in this province appeared as far back as in the seventies of last century (LEICHTENSTERN, *Prager Viertel-Jahrschrift*, 1873—74), and twenty years ago we may say it had been treated fairly exhaustively. The credit for this is due in no small degree to Danes and Englishmen, who have so often occupied themselves with the intussusception problem that the belief finally cropped up and took root which would have it that intussusception occurred more frequently in England and Denmark than in other countries, and that moreover the cause might be ascribed to the custom, common in those countries, of employing aperients in season and out of season. On this point we need not touch here; but one fact would seem to be deducible, viz. that intussusception was diagnosed more often and earlier than, for instance, in Sweden. The consequence can also be traced in the good results of the treatment.

In setting forth my own experience in this province, my object is primarily to arouse increased interest in an *early diagnosis*, for that is the only way to achieve better results from the treatment. I will therefore not enter in detail on the thankless and unnecessary, though apparently endless, dispute about the different values of the treatment by mechanical and by surgical methods. It seems perfectly clear to me that as long as intussusception has not passed the boundary which irrevocably divides the conservative procedure

from the surgical, the former can still find advocates. The question is, however, whether this boundary is sufficiently marked, or is so variable that the moment when the boundary is crossed cannot be determined before surgical treatment is as good as hopeless. If, on the whole, it is impossible from clinical symptoms to draw any certain conclusions about the pathologic-anatomical degree of intussusception, under what circumstances has one the right to try the conservative procedure? It is also of importance to examine to what extent we can distinguish the various types from each other clinically, as certain types can be treated with great success at an early stage *mecanico modo*, whereas other types should not be subjected to this treatment. Finally, a question of the greatest importance: Is there any possibility, after mechanical treatment has been resorted to, of finding out the effect of it better than hitherto, so that the prospects of secondary laparotomy are not so bad as they now appear to be? J. W. WICHMANN (Nord. Med. Arkiv, 1903) had already stated with regard to the value of the different methods, that «der frühere Kontrast löst sich in Harmonie», and warns practitioners who have a chance of getting patients into a surgical hospital against having anything to do with the treatment; they should even have nothing to do with the narcotic examination. This should be the surgeon's work, and he should consequently be the sole decider about the method of treatment. Only in such cases, says W., where a surgeon is not available within 24 hours should the general practitioner be allowed to make attempts at reposition under a narcotic. Even if the doctor thinks he has succeeded, he should send the case to the surgeon as soon as possible, as it is so easy to be mistaken about the result. W. considers that attempts at reposition are extremely dangerous after three or four days, and only advisable if no surgical help can be obtained. Already W., just as more recently MONRAD (Acta Pædiatrica, 1926), emphasizes how painful it is, after mechanical reposition treatment, to have such difficulty in deciding at once whether it has led to the desired result. Both authors

are therefore generously willing to hand over these tentatively treated cases to the surgeon, but MONRAD only after several repeated attempts at reposition and when, by repeated enemas, he has tried to obtain positive proof of the effect of the treatment (passing of wind). If these attempts give a negative result and fresh ileus pains ensue, then and not until then does M. think the surgeon should be called in. On these principles the secondary laparotomy is therefore delayed much longer than W. considered advisable in his time, and the contrast between medicine and surgery scarcely finds a harmonious solution in this way. Furthermore, MONRAD decrees that children of over two years of age ought always to have laparotomy performed on them, and not be treated *mecanico modo*. I cannot interpret this otherwise than as a confession that the feeling of uncertainty after the treatment with taxis is so annoying that one does not care to run the risk of incurring it with children who are so big that, in MONRAD's opinion, they can stand laparotomy itself without any danger. Here I am inclined to scent the old pediatric prejudice against abdominal operations in general on children of less than two years. As regards the various types, MONRAD is of the opinion that the form he calls ileo-colica, i.e. a primary intussusception of the ileum that has advanced into the colon, is a *noli me tangere* for others than surgeons. As to the other forms, he considers that taxis can be attempted with colic intussusceptions if they have not continued more than 36 hours, with ileo-coecal intussusceptions if they have not continued more than 24 hours, and with iliac intussusceptions if they have not continued more than 12 hours, and then with the greatest caution. It follows from this point of view that a great demand is made on a correct diagnosis of the type and on an exact anamnesis as regards the inception of the illness. Even if MONRAD lays down the rule that every case of intussusception should as soon as possible be sent to a hospital where there is a surgeon, it seems to me that he dogmatically announces that laparotomy as such is attended with such great dangers to the infant that it should be avoided by every

possible means, and that he prefers the feeling of uncertainty after a manual treatment rather than have recourse to an early laparotomy. The operation of an intussusception in infants is to him almost always a last resort for early cases. I quite see that HIRSCHSPRUNG's method of injecting water, by which the filled colon sigmoideum often covers the tumor, so that you lose contact with it entirely, induced MONRAD to rely more on the purely manual method with subsequent injection of water. But when, for instance, he speaks of how he seizes the tumour through the abdominal wall and presses it in order to reduce the oedema and thus relieve the intussusception, every surgeon who is tolerably familiar with intussusceptum operations must entertain doubts, bearing in mind the extreme care with which he proceeds in laparotomy with the intussusceptive tumor sub oculis. MONRAD's attempt to fix a relative time-limit for the manual method, and yet retain the complaint in the domain of internal pediatrics as long as possible, leads in my opinion to a very unfortunate assignment of duty to physicians and surgeons, both being placed in a difficult position. In this connection I call to mind the destructive criticism of the mechanical therapeutics which was issued in its time (1908) from TSCHERNING's clinical hospital and was written by the present head of the Kom. Hosp., Dr. HANSEN. (P. N. HANSEN, Die Behandlung der akuten Darminvaginationen im Kindesalter. Mitt. aus den Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1908.) In many respects that criticism may even to-day be levelled at MONRAD's last article on the subject. Like HANSEN I have been in a position to verify the brilliant results that can be obtained by the mechanical method, but I have used it almost exclusively on children who had passed their infancy, and in whose case the statements about the time of the inception of the illness were reliable and where the diagnosis of the type was certain. In one case, a boy of about 10 (Hälsingborgs Hosp., 1907), it meant an easily diagnosed intussusception in the transverse colon, which yielded to pressure under water injection. In another case (509, tab. III a, G.B.S., 1927), a girl of four, it was an ileo-coecal intus-

susception, which had been going on for less than 24 hours. With the introduction of contrasting enema the intussusceptum was reduced, and palpation could only reveal a tumor in the coecal fundus of less size than an egg. A control operation that was immediately performed showed that the intussusception was fully removed, and that the tumor that was looked for corresponded to the remaining oedema with the impression in the coecal fundus. In other cases I have on the contrary verified the many uncertainties of the method and its complete failure.

I mentioned just now the employment of contrasting injections. Only once or twice have I had the opportunity of testing intussusception with Röntgen rays. In the latter we have possibly a means of both enabling us to make certain of the type-diagnosis, and, above all, of convincing ourselves, after manual reposition of the suitable type, of the result thereof. It is the duty of every surgeon to take advantage of an X-ray examination in cases of intussusception. LEHMANN was the first doctor who, by means of contrasting injections, produced R-pictures of a clinically easily diagnosed transverse colon intussusception, and in doing so found that from the point of interruption the contrasting medium continued in two small strips which showed the usual haustrum ring, while between them was another thin strip of bismuth that had penetrated into the intussusceptum. (Fortschritte a. d. G. d. Röntgenst. Bd. XXI, 1913. 1914.)

Somewhat later MUFF (Beiträge zur kl. Chir. Bd. 118) produced similar pictures. They proved that the contrasting medium taken by the mouth stopped in the lower ileum after 10 hours. A narrow strip continued from the sharp interruption. The clyster reached flexura linealis.

F. GROEDEL (F. d. R. Bd. XXII) has described an interesting case of intussusception in the ileo-coecal tract. It was in a boy of seven with relapsing attacks of pain in the right side of the abdomen, coupled with gall vomiting; once, in addition, blood had passed from the intestines. The R clyster showed that the colon filled normally, but that from the caecum one

of the small intestine tubes filled in a retrograde direction. An attempt was then made with a Ba. meal, but the investigation could not be carried through. The boy was purged for two days, and then got another Ba. meal. It could now be seen that the large intestine took 8 hours before it began to fill. The conclusion was drawn that a temporary obstruction existed, probably due to an intussusception of the ileum in the coecum. And the operation showed that the ileum was loosely inserted about 15 cm. in the coecum. The case must be regarded as a somewhat subacute form; at the operation large glands were noticed in the appurtenant mesenteric sector, and GROEDEL considers that the appendix, which was 12 cm. long and was for a considerable time full of contrasting medium, had something to do with starting the intussusception.

REGNIER has given a short account (F. d. R. Bd. XXI, 1923—24) of «Die Invaginatio ileocecalis im Röntgenbilde». His case was that of a girl of 13, who had also had repeated attacks of pain in the right side. Finally her appendix was removed; on a histologic examination it showed signs of appendicitis chron. Six days after the appendectomy she was taken ill again with her old pains, got better, however, and was sent home. Shortly afterwards she returned with an attack of pain, and had then a sausage-shaped tumor from the right hypochondrium to the left. Two days later she was given an R enema which filled the ampulla, sigma and descending colon; the examination then had to be suspended owing to the patient's pains. She was now given a Ba. meal. 14 hours later the last ileac tube was still distended and showed marked stenospertalsis. Coecum and colon were «missing», but a narrow strip could be seen passing over to the left side and lying on the spot where the tumor was felt. A renewed contrasting injection showed that from the sharp interruption, convexedly to the flexura lienalis, the bismuth column forked out into a couple of short strips that showed haustra formations. Two days later the operation was at last performed, and revealed an unreduceable ileo-coecal intussusception extending to the middle of the transverse colon. A large re-

section was carried out, but the result is, unfortunately, not mentioned.

PANNER (*Acta Radiologica*, FORSELL's complimentary publication, 1926) has discussed the value of Röntgen rays in chronic intussusception. The case was a person of 60 with a cancer in the colon which had caused a subchronic, fixed intussusception, and where the Röntgen injection showed the same peculiar division into two small strips that pressed forward between the intussusceptum and the outer sheath. PANNER states that it is only exceptionally that you can expect to get this characteristic picture, because as a rule the intussusceptum swells so much that you only get a sudden interruption in the contrasting column, and do not consequently get further than the diagnosis stenosis. He emphasizes the importance of trying contrasting media both per os and per anum.

On the other hand, it has not yet been shown that we can use Röntgen for the diagnosis of acute intussusception in infants. I see little probability of our having the right to expect any effective help whatsoever from this source *for the small intestine types, and these are the very ones where we most require rapid help in the diagnosis.*

It is, of course, quite out of the question to give contrasting media by the mouth, and the Ba. injections can, after all, only throw light on whether the intussusceptum has pushed down into the large intestine.

With the other types (ileocecal and with colon intussusceptions), on the contrary, it appears to me that we can make use of the investigatory method even on little children, though probably more as a controlling measure in cases where the mechanical attempts at reposition are quite in their proper place than as a diagnosis per se. I cannot touch on the attempts to interpret Röntgen pictures of ileus without contrasting media. LAURELL, Uppsala, considers that by this method he has gained results of importance for the diagnosis of invagination.

In fine, when it is a question of deciding clinically the

degree of the pathologico-anatomical changes in the intestinal wall, we are moving in an unknown province which can only be approximately reconnoitred by laparotomy.

Let it therefore be reserved for the hospital surgeon to attempt to determine the more delicate type and detail diagnosis, and to choose the method of reposition, whether it be laparotomy or the specifically Danish method.

I will here give a very short account of what is known of the occurrence of intussusception, especially with reference to infancy; further, the sex distribution of the cases and their anatomical classification; and lastly, dwell a little longer on the conception of the etiology. The estimation of the value of the well-known diagnostic cardinal symptoms will then be dealt with in connection with the mistakes than can arise. Finally, I present my material in the form of tables, with a brief résumé below each table.

Occurrences.

Intussusception is a typical infants' disease, with its greatest frequency towards the end of their first half-year. After their third or fourth year it becomes a rare complaint, occurring off and on, and only becomes somewhat commoner in older persons, tumors in the bowels contributing to produce it. In infants intussusceptions of the bowels are practically always of an acute nature, whereas in other ages they sometimes occur more or less chronically. WICHMANN (loc. cit.) has shown that in 1,049 cases of intussusception 48% were children under two years. Among these, again, 81% were under 10 months. Most cases occur between the fourth and the tenth month, and the top of the curve is reached at the sixth or seventh month of their lives. BARNARD (Brit. med. Journ., 1907) had in 187 cases 165 under 10 years of age, and of these 135 were under a year. KOCK and H. P. T. OERUM (Mitteil. a. d. Grenzgebiet d. M. u. K., 1913) collected 397 Danish cases, among which HIRSCHSPRUNG's old exposition (Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. M. u. K., 1905) of 107 cases

is included. In this large Danish exposition 60 % are under one year and 40 % over one year. Here, as in WICHMANN, the most numerous cases are between three months and nine months. There are cases of intussusception where the child was but two days old. (HASTINGS; T. E. Brit. med. Journ., 1906, p. 1402). KOCK and OERUM have one case that was 7 days old. The youngest in my own material was one month. (545, tab. I, K.L.V. ♀ Invaginatio iliaca). CHIARI (citing ASCHOFF) has shown that even the foetus may have intussusception, which afterwards gives rise to stenosis. He has thus been able directly to point out the intussusceptive intestinal part in these. (LUDWIG ASCHOFF, Pat. Anatomie.)

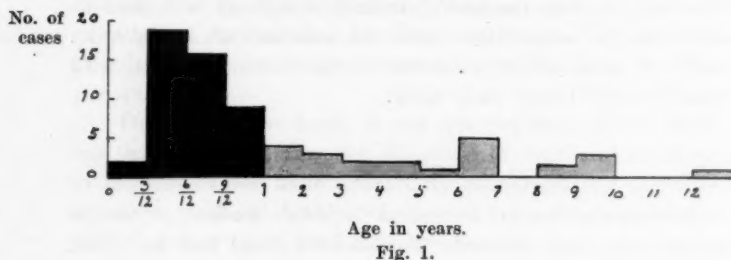


Fig. 1.

The above curve shows how my own material is distributed with regard to age. The curve fully confirms what has been said above.

I cannot throw any further light on the question whether intussusception is really rarer here in Sweden than, for instance, in Denmark. KOCK and OERUM (loc. cit.) state (p. 294) that on a journey to Oslo and Stockholm, respectively, they made enquiries at children's hospitals and other hospital wards, and were informed that intussusception was a very rare thing in Oslo, and that in Stockholm even the busiest surgeons had scarcely one case a year. If they had addressed themselves to the surgical department of the Kronp. Lovisas nursing institution for children in Stockholm, I scarcely think that statement would have seen the light of day. At the just named institution 25 cases were treated between 1910 and 1924, while

during the same period some cases were received in such an incurable state that they could not be treated. In any case, this is a very low average figure per annum compared with MONRAD's, which is between 5 and 6. At the children's hospital in Gothenburg 42 cases were dealt with between 1909 and 1927, exclusive of autopsies, which shows a somewhat higher figure, 2—3 per annum. During the 18 years I have been a surgeon at these two hospitals, I have personally treated 37 cases. What I have recorded here may be said to support the Danish view to some extent, but cannot of course serve as proof that intussusception is rarer in Stockholm and Gothenburg than in Copenhagen. The Danes themselves, MONRAD at least, have no belief whatever in the old charge that a too extensive use of purgatives has anything to do with the occurrence of intussusception. In my introductory remarks I have already suggested that here in Sweden we most probably do not pay sufficient attention to the disease in question, which in the tenderest years is often not diagnosed correctly until the condition has become hopeless.

Sex Distribution. 2 ♂:1 ♀.

On this point complete unanimity prevails. At all ages the male sex is more liable to get intussusception than the female sex. This is most striking in their first year. As regards my own material, 66% were boys, a figure that accords fully with MONRAD's. Several English writers give figures showing a percentage as high as 75% (WIGGIN, *The Lancet*, 1897) and 76% (DUNBAR H. citing *Munch. med. Wochenschrift*, 1902). Diverticula of the intestines, as on the whole most malformations, are commoner in boys. MONRAD says that spastic pyloric stenosis shows the same sex distribution as intussusception. It is possible that the greater number of male births may have some slight influence on these figures. There are, moreover, numerous speculations as to the causes why the male sex is more often attacked by intussusception than

the female sex, but not one that even bears the stamp of being plausible, or even reasonable. The coecum is surely equally mobile in infants of either sex, and there is no proof that descensus testis bears any connection with coecal mobility.

Anatomical Introduction.

It is scarcely necessary to enter into particulars about the different names for the three intestinal cylinders that insert themselves into one another. The primary invaginated part, caput or apex, is most generally represented in the case of the ileum by a lateral, often antimesenterically situated part of the intestinal wall. When the coecum is invaginated, the caput is most often between the anterior and lateral taenia, but in certain cases the valvula Bauhini, in others again the inosculation of the appendix itself, seem to be the antecedent part. Primary inversions of the appendix are to be found, but are very rare, thanks to the stiff mesenterium, and the narrowness, which prevents these. The diverticula may, on the other hand, be wide, most often are without a mesentery of their own, and their musculature is often defective. (G. P. B. HUDDY, Intussusception of the appendix. *Brit. Journ. of Surgery*, 1927.)

As to the other parts of the large intestine, the caput probably consists of a physiologically involuted haustrum. The circumstances are changed when the intestinal wall or the mesentery contiguous to it is the seat of a tumor, which then first draws in the part that constitutes its base. Even if this is regarded as the common way in which intussusception is caused, it does not apply generically. There are cases where a long-peduncled polypus has only acted as a foreign body grasped by the peristaltic movement and where consequently the envelope to the intussusceptum is circular and lies a little way distally from the basal origin of the polypus. (W. E. M. WARDILL, Polypi in the Bowel causing Intussusception. *Brit. Journ. of Surgery*, 1925.)

I have recently made exactly the same observations myself in examining the resection slide from an iliac intussusception with an inverted long Meckelian diverticulum as the core of the intussusceptum. The diverticulum in question was 10 cm. long and had at its end a swelling of the size of a grape, with a corresponding villous mucous membrane. This swollen part corresponded to the caput intussusceptionis, and traction had evidently not taken place in that part of the bowel from which the diverticulum issued, for that part was about opposite the neck of the intussusception. (Tab. I, GBS/337.)



Fig. 2.

A distinction is made between intussusceptions of the small intestine, of the large intestine, and of the combined small and large. MONRAD has an excellent schematic classification which includes 4 anatomically main types: I. Iliac intussusceptions. II. The combined ileo-colic type, where an original iliac i. has advanced into the colon. III. Colic i. IV. The combined ileo-coecal type, where the coecum has been primarily invaginated and has secondarily dragged with it ileum and appendix. On the whole this classification corresponds very well with the anatomic conditions, and can be extended so as to include all the variations that occur. On the other hand, I cannot admit, for my part, that it corresponds to the clinical requirements. I think that if we are to be honest we must confess our inability to distinguish clinically between the ileocolic type and its variable forms, on the one hand, and the ordinary ileo-coecal ones, on the other. These two types of combined small and large intestine intus-

susceptions I have never personally succeeded in distinguishing clinically with the least degree of assurance, and if we look into the question of how MONRAD has succeeded here, we shall find that he has guessed wrong in over 50 % of his ileo-colic cases. I employ the expression 'guessed', since as a matter of fact it is only the knowledge that at a certain age the ileo-coecal types predominate which enables us most often to diagnose them correctly. The ileo-colic type always gives rise to confusion of names. The first phase of this intussusception is an iliac i. on a rather low ileum tube. When the invagination advances, the intussusceptum pushes into the caecum and the type has in this phase been called iliac-(or ileo) ileo-colic, to accentuate that from the beginning it was only iliac. When it has advanced so far that the middlemost tube of the small intestine has been carried entirely into the large intestine and the neck, i.e. that part of the intussusceptum that turns round to the vagina, is in the foramen coecale, it fully deserves its name of ileo-colic. If it continues to push forward, the caecum is also finally involuted, and the type has then been called ileo-colica coecalis, and is by no means rare. (See Table II c. 5 cases.) Another possibility has also been conceived for the development of i. in this area. The presumption is that the ileum, just at the place where it runs into the caecum, successively glides forwards into the large intestine without reducing the length of the surrounding sheath of the large intestine. The opinion derives from LEICHTENSTERN's works, 1873—74. The invaginatum, on the other hand, is supposed to extend gradually, and the caput, i.e. the antecedent part, to be continually shifting. For this form, which is certainly imaginable theoretically, some would reserve the name ileo-colic. Its origination conflicts with what we otherwise know of the mechanics of intussusception. This, to judge from certain signs, calls for a kind of incarceration of the caput, which consequently in every case is invariably that part of the intestine which was antecedent from the start. PROPING (*Mitteil. a. d. Grenzg. d. Med. u. Chir.*; Bd. 14, 1905) will have it that no tenable proof has hitherto been adduced

for an origination by some kind of prolapsus of a progressive nature.

In attempts to group my own material, gathered in such a long period as 1909—1927 and from two separate hospitals, it stands to reason that I encountered difficulties owing to the varied nomenclature. In the great majority of cases, however, the description has allowed of a grouping in the 4 anatomical groups given by MOKRAD. (Nevertheless, I have been compelled to add Table III b — 2 cases — where, in spite of laparotomy I could not decide whether it was a case of ileo-colic type or ileo-coecal type of intussusception.)

In proportion as an invagination pushes on, there arises first a real reduction and then a marked closure of the outer sheath, which folds up more and more. In this way arises the double intussusception or so-called telescopic closure, which causes the i. to consist of 5 or 7 cylinders instead of the usual 3. This closure also affords an explanation of the fact that the main i. can sometimes be met from below by a short ascending secondary i., which partly works into the other. (HANSEN, RIEDEL, and others.)

Telescoping is common in the area of the large intestine, but is stated to be rare among the iliac intussusceptions. In 9 iliac cases, however, I came across telescoping twice (K.L.V. nos. 693 & 379 tab. I, both cases with Meckelian diverticulum). In BIRKENFELD I have also found a description of double closure of an iliac i., with Meckel's diverticulum as core. (Über die Darminvagination im Kindesalter, Bd. 137 d. Archiv für klinische Chirurgie.)

I. in vivo are as a rule solitary and descending. Nor do I believe that they are to be found, save exceptionally, in the jejunum unless tumours or other similar motives cause them. Such causative motives may also be a performed gastro-enterostomy. (HAMILTON DRUMMOND, Retrograde Intussusception of the Small Intestine after Gastroenterostomy. Brit. Journal of Surgery, 1924; HARRY DARLING, Jejuno-gastric Intussusception. Brit. Journal of Surgery, 1927.) The agonistic intussusceptions, which are observable very frequently, especially

in child obductions, are sometimes ascending, sometimes descending, and most often multiple, and more commonly to be met with in the jejunum than lower down. They have been taken to be an expression of the non-coincident death of the different parts of the intestine.

Etiology.

As i. of the bowel seems to be commoner in suckled children and in those brought up on allaitment mixte than in those reared entirely by hand, and as an evident increase in the number of cases occurs at the period when weaning is often practised, there has very naturally been a tendency to see a connection between weaning and the occurrence of i. of the bowel. KOCK and OERUM (loc. cit.) and others point out in this connection that it is not without significance that children of about six months try to gnaw at cakes and the like. In certain cases it has also been pointed out that i. of the bowel has been directly caused by food that is perfectly unsuited to infants, just as it has sometimes been found that swallowed objects of various kinds, seeds, buttons, etc., have caused i. of the bowel. It has then been assumed that the foreign bodies were fixed by a strong *circular* contraction. The same applies to *ascaris lumbricoides*, perhaps also to *oxyuris*, which I have found several times in ileo-coecal i. Such an origin seems to me very incredible unless «the foreign body» with its base arises from the wall of the bowel. Generally invaginations are in their first beginning lateral and not circular inversions. The misuse of purgatives has also been adduced, as we have seen, as an etiologic factor, in which many still believe. Traumatically caused cases have been described, among others by HIRSCHSPRUNG; BOHMANNSON has reported one case of i. coli which he considers to have arisen in connection with rowing. (Sv. Läkarsällskapets förhandlingar, 1917.) I. of the bowel has also been observed in connection with sea-sickness. From more

advanced ages there is an abundance of material showing that tumours of the bowel or mesenteric tumours situated close to the intestine give rise to i. of an acute nature, or still more often to relapse attacks of i., which finally lead to a more chronic condition of i. with relative bowel obstruction. In my material there are 2 cases of mesocoeal lymphoma that had given rise to something of the kind. (See Table III a.)

In the lower part of the ileum are found, according to a number of reports, as often as in 2%, diverticulum verum Meckel or other remains of ductus omphalomesentericus. Its distance from Valvula Bauhini increases in the same proportion as the small intestine increases in length. It is most often met with in children at 50—100 cm. from the caecum. A great number of observations — circa 80 — of the Meckelian diverticulum, which has in some way or other played the part of caput invaginationis, have been published, and my material can now contribute four more. KASPAR (Archiv f. Chirurgi, 1926) has recently given an account of the various ways in which a Meckel diverticulum can give rise to ileus. He says it is only in a small number of cases that occlusion of the bowel occurs through merely the diverticulum itself being inverted. In the majority of cases the inversion, on the other hand, causes a secondary iliac invagination. Among these cases are to be found a number of descriptions of pedunculate tumours of adenoma or other type, issuing from the fundus of the diverticulum, which in their turn have given the impulse to the inversion of the diverticulum and then served as causa invaginationis. But the diverticulum is far from always being turned inside out. At times it seems as if the short diverticulum, often as thick as a finger's end, which does not always issue from the antimesenteric edge, and which is provided with a mucous membrane with other glandulous elements than those of the small intestine, represented a stiffer section of the intestinal wall which, without being entirely inverted, pushes in the wall somewhat and forms the core of an i. The diverticulum then goes alongside the i., as the appendix and ileum do in the ordinary ileo-caecal type. In 2 of my cases (K.L.V.

nos. 379 & 693, Table I) there was in the diverticulum a little tumour which in one case was cystic, in the other solid. When the fundus of the diverticulum is the seat of a polypous tumour, which floats in the lumen and, in a short diverticulum, can easily be wrapped into the small intestinal canal, it is easy to reconstruct the inversion and the i. This becomes more difficult if the tumour hangs like a swinging trinket in front of the diverticulum clear into the abdominal cavity. Diverticula without such appendages are most likely the commonest forms and by no means rare in the intestinal surgery of children, where they are now and again met with as surprises in cases of peritonitis. The submucous and mucous membrane in the diverticulum is often thicker than that of the surrounding intestine, and, as we know, contains other glandular elements than the latter, recalling those of the mucous membrane of the ventricle, or glands resembling the pancreas, etc. Ulcers with attendant bleeding originate in this way analogously to duodenal and ventricular ulcers. Inversions of these often short and broad diverticula, like the end of a thumb, must take place by contraction of the musculature at the fundus. This contraction is probably caused by the irritation of foreign bodies that have been washed down. It appears to me probable that the roll-shaped mucous membrane in this way pushed into the lumen like a polypus, and may in its turn be caught by a contractive movement in the small intestine which completes the inversion. Whether the mucous membrane's own musculature, which is strongly developed, plays any special part in occasioning the inversion, is not known, but seems to me very likely. In this connection I may be permitted to mention a unique case of completely inverted «true» diverticulum in the flexura duodenojejunalis in a boy of two years of age. At the age of 9 months the child had a violent melæna, after which he was dreadfully weak, but recovered. A condition resembling ileus now came on from time to time, until at last another violent intestinal bleeding occurred and he was again admitted to the hospital, in practically a dying condition. However, he rallied once more, and as soon as he

was in a fit state I performed laparotomy. I found a completely inverted diverticulum, of the thickness of the little finger, in the flex. duodenojej., i.e. on a tube that was practically fastened to the spine, and where consequently the lack of mesentery made invagination of the intestine impossible, at least in a descending direction. The intestinal passage was fairly free. The mucous membrane in the diverticulum, which was entirely extirpated, had the character of ventricular mucous membrane, and it appeared to me as if also that part of the small intestine from which the diverticulum issued had a more tumid and thicker mucous and submucous membrane than the intestine immediately below and above it. Owing to the fact that the top of the inverted diverticulum was cephalically directed, and the serosa on the nearest part of the jejunum was rough, and lastly because there were old bleedings in the mesentery to this part of the jejunum, I have conjectured that the attacks of ileus that characterise the case are to be interpreted as attacks of efforts at inversion in a retrograde direction, which attacks spontaneously passed away with or without bleeding.

The lower coils of the ileum, and especially the part 20 to 30 cm. from the v. Bauhini, seem to have incomparably the greatest disposition to inversion in the whole area of the small intestine. KASPAR (loc. cit.) says that double inversion is very seldom met with in the ileum, nor has he found more than 6 descriptions of it. As already stated, however, I have twice seen how a hard incarceration of Meckel's diverticulum has produced a short inversion of the small intestine, which in one case was twice telescoped, so that consequently 7 intestinal tubes took part in the inversion (379 K.L.V. Table I), while in the other the inversion was only once telescoped, consequently 5 tubes (693 K.L.V. Table I).

If, after reposition of an iliac i., that has not been caused by a tumour palpable in the intestinal cavity, we examine the intestine, we shall find that the part of the wall to be last in resuming its normal position has the appearance of an oval, hard, oedematous flake, always situated in the antimesenteric bor-

der and with its greatest length in the longitudinal direction of the intestine. This flake is always provided with an irregular impression which often runs obliquely or straight across it and which marks the place where the flake was most sharply snapped off. It is difficult to understand why the caput invaginationis is always situated in such cases in the antimesenteric part of the small intestine, and why it should not sometimes form a more annular callosity, unless we assume that it is due to an extension of a Peyerian patch, in which the oedema has accumulated. RIEDEL, in the repositio of an ileocolic invagination in a child of 5 months, once observed a sharp circular contraction which he considered to be the very spot that was first invaginated, a discovery that consequently corresponded perfectly to NOTHNAGEL's theory about the mechanism of inversion. RIEDEL says, «It may be many a long day before an operator has the good fortune to see the like». As a rule the narcosis is such that the bowels are paralysed at the laparotomy.

The circular contraction observed by RIEDEL was only there for a minute or two, for when the operator pressed the contents past it, it entirely disappeared. If that spot really corresponded to the caput invaginationis, one would imagine that an oedema should have remained, but RIEDEL also notes that the disinvagination was very easy. (*Der Mechanismus der Darminstülpung bei einem Kinde mit drei Inv., zwei descendierenden und einer ascendierenden. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1905.*)

HIESCHSPRUNG (loc. cit.) had already stated that in inversion he found much swollen Peyerian glands, and he suggests that the hard flake really represents one. The same, almost gristly, flake is very often to be found, however, in such ileocolic inversions, where the part between two tæniæ is the antecedent part. Here, too, we find an irregular impression, as of a seal, which corresponds to the formation of a fold in the cecal fundus. We know that the space between these tæniæ is occupied by a profusion of follicles. It strikes me as curious

that, in the abundant literature on inversion, there is such a dearth about the nature of the lymphoid apparatus.

LINDSAY and PERRIN have pointed out (*Brit. Journal of Surgery*, 1921) the importance of changes in the lymphoid apparatus in the ileum for the origination of inversion. (Cited by WARDILL, *Brit. Journal of Surgery*, 1925.)

In a 5-section case BIRKENFELD found pronounced changes in the lymphoid tissue in the lower part of the intestinal canal. (*Loc. cit.*)

Now, in tender years the majority of inversions are localised to such parts of the intestine as have incomparably the best supply of lymphoid tissue, and the greatest disposition to inversion coincides with a period of time when, as we know, this tissue is rapidly growing and reacts to quite insignificant irritants. Rarely, indeed, do we find any notes about the nature of the mesenteric glands in intussusception of the bowel. In the angle between the ileum and the cœcum lie, as we are aware, a group of lymphoid glands, which in a number of cases are credited with having stayed the inversion. (KOCK and OERUM, *loc. cit.*) I have gone through my material with regard to the occurrence of enlarged, acutely swollen lymphoid glands, and can put my finger on 14 cases, the majority of which I operated on myself. It might be urged that the enlargement could possibly be due to stasis, caused by constriction of the appurtenant mesentery. But the enlargement had not exclusively affected the glands of the constricted sector, but was widely spread, though the sectors belonging to the lower coils of the ileum had the largest glands. In a few cases, moreover, the glands were noticeably swollen, though these were particularly timely operations of the ileocecal types without any marked stasis, taking them all round, and which at the operation were even permeable to intestinal gases. If the mesenteric glands are swollen owing to acute inflammation, the primary lymphoid foci of the bowel must necessarily also be the seat of a swelling. In 13 of these cases with swollen mesenteric glands, clinical indications of acute enterocolitis preceded intussusception as well. This brings me to

the importance of entero-colitis in intussusception of the bowel. It has been stated and repeated innumerable times that i. most often attacks the healthiest breast-fed children, which have not previously shown the least traces of indigestion; indeed, natural rearing has even been charged with being an essential element in affecting the peristalsis in such a way that the chances of pathologic invagination were greater than in artificially reared children — theories which are now, I fancy, consigned to oblivion. HIRSCHSPRUNG is against ascribing any etiologic importance to indigestion. He even regards it as more probable that the pseudo-obstipation so common in breast-fed children plays a more important part than entero-colitis, attaching a certain etiologic importance to the strenuous strainings. This is an assertion that must certainly be taken with considerable reserve. In going through my own material in relation to the occurrence of entero-colitis, I find: in a total of 16 cases out of 47 of inversion in the transition area between the ileum and the colon, i. was immediately preceded by violent diarrhoea, and in only 3 out of these 16 enteritic cases is there no note about the nature of the lymphatic glands, whereas in 13 cases these were acutely swollen. In 10 cases of inversion in the colon, the inversion was preceded 6 times by violent diarrhoea. In the 9 cases of iliac inversion there was no acute indigestion in a single case, but once there was obstipation. Thus, in about 39% of my cases the i. was preceded by diarrhoea, and in about 20%, according to my notes, the lymphatic glands in the mesentery were enlarged. For my part I am convinced that these figures are much too low, and that they only show the actual facts about cases I operated myself. If we were to concentrate our attention on this important detail, and not blindly follow the dogma that entero-colitis is of little moment in the occurrence of i., I believe these figures would rise very considerably. As to inversion in the colon, opinions are agreed that they are often caused by colonitis, as also prolapsus of the rectum. Among these inversions, moreover, there is the mention of a child that had been troubled previously by rectal prolapsus. (K.L.V.

532. Table IV.) After reposition has been performed, be it by laparotomy or by the Danish method, a considerable rise in the temperature practically always takes place, which is generally interpreted, I presume, as a result of resorption of the oedema, toxins from the damaged mucous membrane, or possibly the blood in the infarction. This is no doubt true. Certain it is that the evacuations after the reposition are often both slimy and fetid, and point to entero-colitis, which should of course also raise the temperature. I have also seen a case which, in connection with an inversion that was happily replaced operatively, suffered for a long time from entero-colitis, which was finally complicated by pyelonephritis, ending fatally a month after the operation for invagination. (K.L.V. 325. Table III a.)

LEICHTENSTERN has, as is well known, advanced the so-called paralytic theory for the mechanism of intussusception, a theory that has had to yield to NOTHNAGELS opinion that the primary factor in every intussusception is a spasmodic contraction. The cause of the envelope itself is a disputed question. Experimentally, both by direct electric irritation and by local physostigmine injection, one can produce short descending inversions in the small intestine of the rabbit. But it is not possible to make these inversions pathological, i.e. one cannot provoke any incarceration or get the inversion to progress. Instead of this, the circular contraction movement soon stops, the longitudinal musculature contracts, the intestine expands, and the 'collar' is visibly drawn from the invagination. This experiment is easy to reproduce. I have tried injecting paraffin into the antimesenteric edge of the wall of the small intestine, in order thus to produce an artificial Peyerian patch, but these attempts led to no result. The intestine of the rabbit is particularly thin, and the paraffin did not spread in the submucosa so as give rise to what might take the place of a swollen gland. There is good foundation for asserting that a spontaneous disinversion, in exactly the same style as in the experiment, is not of rare occurrence, physiologically. (G.B.S. 421, Table III a.) WESSEL (Nord. Kir.) seems to deny the

possibility of this. A practically spontaneous partial reposition of this kind was once observed by me during laparotomy. They are probably more common in cases where a tumor of some kind, situated in or close to the intestinal wall, causes repeated attempts at invagination, which for a time spontaneously resolve themselves, but finally succeed and sometimes give rise to a chronic condition of invagination. I once observed a similar case of continually relapsing inversion of the coecal fundus in a woman of about 40. I diagnosed her attacks of pain and the distressing tumor in the right hypochondrium, which was quite pronounced while these lasted, as due to a disorder in the gall-bladder, and was not a little surprised on operating to find an inversion of the caecum (Helsingborgs Lasarett, 1907). RIEDEL has described a similar case in a person of 50. He goes so far as to presume an inherited disposition to intestinal invagination in this case. If a floating caecum can be shown to be a familiar phenomenon, RIEDEL's view seems to me plausible. (Eine seit drei Jahren sich wiederholende spontan zurückgehende, schliesslich irreponible inv. ileocecalis. Mitt a. d. Grenzg. d. Med. u. Chir. 1905.)

There are also a few similar cases in the present material, probably caused by mesocoecal adenitis. (G.B.S. 259, 1156, 377. Table III.) Just as the spasmodic origin receives more and more support (NOTHNAGEL and others), so too the contraction of the circular muscles has come to be regarded more and more as the chief cause of inversion, since physiologically «collar» formation arises caudally round every circular contraction. It is uncertain, as I have said, what promotes the inversion itself of the «collar» over the point of contraction. However, if this inversion has taken place, and the ring musculature in the middlemost intestinal duct has been pulled in its turn, it nips the apex itself of the invaginatium, which is consequently fixed. If, in conformity with what HIRSCHSPRUNG first suggested, we imagine that the contraction ring falls within the area of an extended, swollen, and possibly skerry-like Peyerian gland, then that part of the gland is compressed which is first touched most closely by the contraction

ring, while the part that gets onto the collar part of the intestine must certainly swell still more and, polypus-like, push into the sheath to be. Whether the envelope can originate without our having to suppose some sort of abnormal pause in the work of the longitudinal musculature, I cannot say. If we assume that a Peyerian gland can be forced by contraction, in the manner I have indicated, to be refashioned in part into a formation that pushes forward polypus-wise, we have found a good analogy to the conditions that accompany lateral inversions caused by tumours, by bleedings accompanying purpura abdominis in the intestinal wall, or lastly by formations close to the intestinal wall, viz. as swollen glands, and not inverted Meckelian diverticula. This also gives us an acceptable explanation of both shape and position of the afore-said hard flake, and possibly of the situation of the impression in it, which may be imagined as corresponding to a channel between two islets in a flake, or between a couple of groups of follicles. That the flakes can really be polypously swollen in inversion of the ileum is shown by the account of the obstruction in one of my cases (1532, G.B.S. Table II b). I cite from it: «— the lowest Peyerian gland greatly enlarged, 3—4 mm up roughly split with almost villous surface, soft, reddish brown in colour. The lowest gland but one somewhat enlarged, not soft reddish brown. Large grayish red glands in the mesentery. The coecal mucous membrane not swollen but with a reddish gray tinge.» From the clinical account I cite: «Ileum quite close to V. Bauhini inverted circa 20 cm. A strongly cedematous ring tightened the cecum round the intussusceptum.» Whether the enteritis has managed to cause a secondary lymphatic gland swelling in the sectors that take part in the inversion, seems to me to be a circumstance that plays an important, though secondary, part. The thicker the mesentery is that is drawn into the sheath, the more difficult it is as a rule to disinvaginate the intestine. KOCK and OERUM mention that large lymphoid tumours just in the ileocecal corner sometimes seem to check the inversion, a phenomenon I have also observed myself. But if these glands have been

drawn along into the sheath, I have also — several times — been able to note that they constituted a very difficult obstacle in the reposition of the intestine.

In one case I operated on (G.B.S. 452. Table III a), the omentum was drawn into the inversion, and rendered the reposition more difficult.

The anatomists state that the lymphatic glands in the mesentery are arranged in three groups of sizes from the corner of the attachment of the intestine in towards the radix, where they are largest. Strongly developed are always the ileocecal group, and it is not unusual for these glands under certain pathological conditions, e.g. tuberculous change, to become pendulous owing to their weight. As a rule the mesenteric glands lie some few cm. from the attachment corner, but in QUAIN's old Anatomy I have found a statement that in the lower ileum tube they lie close to the intestine. The mesocolic glands also lie as a rule near the fastening of the mesentery. It is therefore as likely as not that the lower ileum coils, owing to the abundance of gland and also owing to the position of the lymphatic glands, are to some extent stiffer and heavier than the upper ones. I have communicated with Professor HELLMAN of Lund, well known for his detailed studies of the lymphoid apparatus. On his advice I have examined available obduction material, both from the hospital for children at Gothenburg and from the lying-in hospital there. These intestines with the mesentery have been treated according to HELLMAN's method with acetic acid, which makes the lymphoid tissue stand out very clearly. After they have been dyed with haematoxyline they are photographed, which gives the chance of a careful examination of both glands and follicles. To be able to form an opinion whether the lymphoid tissue shows an increased growth at any particular period of time, one requires a large series of cases from different phases of development. My observations from some 20 cases from premature births to two-year-olds, have taught me that the Peyerian glands during the first few weeks of life are small and undeveloped, but that in number they reach the

figure 20 to 30 given by most anatomists; it is also very common to find them much split up into several small islands close to each other, while in children beyond that age this is less common; they then form united, extended borders. HELLMAN has informed me that for his part he is of the opinion that a very rapid increase of Peyerian gland and follicles takes place during the second six months of life, may be under the stimulus of changes in the food.

There are still a few more anatomical details of great interest in intussusception of the bowel, viz. the difference in the manner of growth between the small intestine and the large one during the first few months of life. The small intestine increases considerably more in length, while the large intestine mainly grows in width. As a rule the coecum and ascending colon have also a far greater mobility in infancy than later on, an observation that every surgeon who operates on infants can easily convince himself of. It is, as we know, common to find in a hernial sac in infants coecum with appendix as contents. For the mechanism of intussusception of the bowel, the importance of this mobility in coecum and colon was pointed out in 1907 by R. LERICHE and P. CAVAILLON. They state (*La Semaine medical*, 1907) that floating coecum is to be found in about 45 % of infants, while in older children this condition is to be met with in 8 to 16 %, whereas in grown-ups the coecum is fully fixed in about 83 %. This great mobility also facilitates telescoping, which is so characteristic of the ordinary ileocecal types, and results, moreover, in our often finding these inversions in the left lower portion of the abdominal cavity. The varying width between colon and ileum, together with the great mobility in the coecum, also cause certain ileocecal inversions to be liable to slip through the anus, almost with a single impulse. This also explains why these inversions may sometimes retain a certain permeability to gases for some time. That this is really the case is corroborated by a number of observations made by Röntgen photography, even if the cases in question were most often rather subacute ones. If the coecal lumen is comparatively small,

the passage is certainly choked very easily at all intussusceptions in this part. If on examination we find the invagination in the rectum, we cannot with any certainty draw the conclusion that the invagination had been going on longer than if it had not got so far. As to the usual sigmoidal inversions, these are also encouraged by the great mobility and weight of the intestine. A circumstance that in infants also facilitates inversion, is the thinness of the mesentery and its poverty in fat. In all inversions of the colon, as I have already remarked, acute diarrhoea clearly plays a more evident part than in other forms of inversion. As a rule there is no reason to assume that ventral pressure plays any important part in higher inversions, but in those situated lower down it can clearly be seen that it is brought into play quite as much as in an ordinary prolapsus of the terminal intestine.

Diagnostic.

WESSEL says (Nord. lärobok i Kirurgi) that the diagnosis of intussusception of the bowel is, in most cases, «easy enough». This may be true to a great extent when it is a question of invagination in the transition between small and large intestine, or in the large intestine. But I may say that all inv. in the region of the small intestine which have not advanced to the coecum, belong to the most difficultly diagnosed abdominal complaints to be met with in children, and mistakes in just these particular cases of inv. are numerous, at least in this country. In the following I will attempt to throw light on the causes of this.

It has long been customary, as we know, to formulate 4 cardinal symptoms of intussusception of the bowel, namely, abdominal pains in attacks, vomiting, tumor, and finally the passing of bloody mucus from the rectum. If to this we add the claims on the other common indications of mechanical ileus, such as stenospasmodic, rapid pulse and low temperature, the matter would seem to be clear enough.

It requires an intimate knowledge and long experience to

judge of and correctly localize pains in infants, and notes in journals are therefore as a rule very meagre in serviceable statements on this point. In grown up people we know that volvulus pains are attributed to weak back, to the radix of the mesentery, which is exposed to strain. It is therefore probable that the conditions are the same in infants, provided that the mesentery is pulled to any considerable extent. And this is so in most inv., save expressly with the short and usually hard knotted inv. of the small intestine. The strain on the radix is of course greater the longer the inv. is. The more it has shut up the more the shape and position of the inv. tumor has to conform to the length of the remaining free mesentery. (WILMS, *Die Ileus*.) In a case of inv. which I observed very carefully in a very early phase, I really came to the decided opinion that the child (Table III a K.L.V. no. 225, 1920, 8 months) got the feeling of pains from weak back. In a conversation with the mother, who was a sharp observer, I found that she was sure the child must have pains in the back. He would not sit, nor would he lie either on his back or on his stomach, which, as far as she could make out, was neither hard nor sensitive. When on his side he would draw up his legs towards the stomach and straighten out his back. BIRKENFELD (*loc. cit.*) mentions, in speaking of inv. pains, that in the beginning children are fond of drawing their legs up against the stomach, and thinks this gives them relief — a symptom very common in infantile colic. The very fact that it is quite impossible to find a position that satisfies the child during the first attacks of ileus, is characteristic when the infants are a little older and can move freely. I am speaking of children that were up to then well and quiet, the contrast being all the greater. Sometimes, however, a certain calm will supervene after a time, to be again interrupted now and then by returning restlessness. The child's appearance now begins to change, especially if a large part of the intestine is concerned, the face grows pale, the eyes assume a somewhat stony and frightened look.

The younger the child is, the more do pains and vomiting

accompany each other intimately. It is astonishing that in an early stage of spec. ileocecal inv., where possibly the passage was not immediately cut off, these first vomitings should be attended with a change in the condition. If in addition, as is very common, the child has had one or two motions at the same time, it may again brighten up and calm down, and show a desire to suck, a sort of comfort it readily resorts to. It is therefore certain that, particularly in very small children, a painless condition is wont to ensue shortly after the initial pains, vomiting and evacuation. If, after this relief, the child has again been able to satisfy its desire to take the breast, it may quietly fall asleep for an hour or more. Two or three times under circumstances of this kind I have observed infants with ileocecal inv., and have been able to point out the abnormally powerful peristalsis, characteristic of all mechanical ileus, that has been at work to carry the tumor further — WESSEL says that intestinal stiffening does not occur. — The inv. tumor itself (see K.L.V. 742. Table III a), which in the passage through the transverse colon lies superficially under the abdominal wall, was clearly observable, and it was easy to see what part had been the antecedent. In this phase the abdominal wall is therefore entirely disinterested, and meteorism is lacking or reasonable. The sleep is, however, soon broken by renewed vomiting, which already at this early stage is gall-coloured without there being any symptoms of peritonitis, for the abdomen still remains free from tension, and careful palpation seldom seems to cause the child pain. At this stage, however, one gets a strong impression that the general condition has grown worse, at least in the case of infants, who react much quicker than older children to mechanical bowel obstruction. The general colour of the skin has rapidly turned a paler and paler gray, and is accompanied by a corresponding coldness and temperature of collapse, the gaze looks glassy cold, the turgor has relaxed, wailing is followed by silence, and the previous restlessness in the movements has turned to blank apathy, the arms scarcely move, and the legs often lie limply bent outwards. The pulse is as thin as a thread, diffi-

cult to feel and count, but greatly accelerated, with beats often lacking.

In certain cases of ileocecal inv., the intestine slips, practically all at once, down into the rectum and out through the anus, and in this condition the anus itself can be observed to be perfectly limp, a symptom which, even in inv. advanced not so far down in the intestine, has been described as characteristic. In three such cases the children have been returned as rectal prolapse cases in spite of their being so young that at that age such a complaint must be very rare. These children, too, give one the impression of being without pain. In any case I have seen them eagerly and quietly taking the breast in spite of the intestinal obstruction. Inv. of this nature are among the most easily reducible. The older the child, the more typical is it that food — at least, solid food — is refused, sometimes even water. It is probable that in this way they manage to keep free from vomiting and severe pains. I have seen two children of 3 to 4 years old refuse to take food for 48 hours, and during this time succeed in remaining in such a good general condition that the diagnosis was not made until one of the last-mentioned two cardinal symptoms had been shown. One was a girl of 4 years with a very short, but nevertheless 5-cylindrical inv. in a comparatively high ileum coil with a Meckelian core but without loss of blood. The other time it was a sturdy little fellow of eighteen months, who was already admitted to the med. section of K.L.V. with initial attacks of pain and vomiting, until finally, after more than 48 hours, the bloody mucus at last revealed the trouble. He had an iliac ileo-colic inv., thus from the start an iliac type. (K.L.V. 693; Table I. K.L.V. 221; Table II b).

The higher up the inv. is situated, the more often a certain period of cessation in the pains seems to take place. Inv. of the transverse colon and the S. colon that I have seen, on the other hand, are characterised by very persistent and intensive pains, often combined moreover with severe rectal tenesmus. In other forms of inv., even those that had pro-

gressed far down into the rectum, or had quite prolapsed, I have not seen the abdominal wall take part in the work of pushing forward the inv. as in inv. of the colon.

What I thus wish to lay special stress on is that, after the initial and undoubtedly very severe pains in invagination ileus have died away, a painless condition can set in and entirely confuse the impression of the complaint for such a long time that it may prove a most disturbing factor. This is particularly true of those very forms in which the two last cardinal symptoms, tumor and bloody mucus, are most difficult to evidence. The explanation of why it is precisely the iliac inv. that present this difficulty is that these often remain short, especially when a thick Meckel's diverticulum forms the core, and there is then no considerable drag on the mesentery. Meteorism occurs here earlier, and contributes to hiding the tumor, and the passing of blood in these cases, as we are all agreed, is generally a late symptom, and one entirely lacking very often in older children.

Owing to these circumstances, particular stress is generally laid in the diagnosis on *palpation of the abdomen*, which, unless tumor can at once be proved, should be carried out *under narcotics*, even in the case of children who willingly and readily let themselves be examined. For my own part, I must probably ascribe the loss of a case to neglect of this. I agree with MONRAD when he says that a tumor is easy to find at an early stage in most cases of inv. The iliac ones, which as we know very well have the greatest mobility and are quickest to cause meteorism, still occasion us the greatest difficulty, but on the other hand if we find the tumor in them it is precisely the characteristic mobility and the firmness of the tumor that give this type the stamp which makes it possible to diagnose it correctly. Also in inv. of the colon I consider the position of the tumor and its nature in general to be such that the type can as a rule be easily diagnosed. In all forms of combined small and large intestine inv., on the other hand, I am convinced that it is generally impossible to distinguish ileocolic from ileocecal inv. The

position of these inv. tumours depends very greatly on the mobility of the caecum. If it has a sufficiently long mesocaecum, the tumor as a rule gets down into the left corner cavity, or in any case to the left of the navel, most often above the horizontal plane of the navel. Dance's symptom, i.e. a feeling of emptiness at palpation of the right fossa iliaca, and the absence of coecal gurgling, was of considerable use to me before I was well acquainted with the literature on the subject or heard Dance's name, though in my opinion the symptom is of no particular importance for the differential diagnosis; it would then apply to inv. or to appendicitis. However, it quickly points out where the tumor is to be looked for, viz. in the left side. MONRAD condemns the symptom in question, as it has led him astray in his zealous effort to distinguish the ileocaecal from the ileocolic types.

It stands to reason that in cases that have already passed the peritonitis boundary, with marked paresis and meteorism, we cannot be expected to point out the tumor. But very often in other cases, especially when the inv. is very long, there are difficulties in getting a proper «grasp» of it, so as to be able to decide what is the caput. As MONRAD very aptly remarks, one thinks one has to do with several inv. tumours, an illusion I even remember to have experienced in laparotomy. MONRAD's drawings of the different positions and nature of the tumor in the 4 different types have the merit that ileocolic and ileocaecal forms are as like as two peas.

The apex of the invagination is often found in the rectum. This is of course the case with the low sigmoid inv., but certainly does not hold good of colon inv. in general. In 10 such cases, the apex was only found 3 times in the rectum, one of these being as a prolapsus. (G.B.S. 250. Table IV.) The tumor was generally palpated in the left side. In 47 inv. of combined type, the apex was found 13 times in the rectum, two of which were prolapsed. (G.B.S. 369, 654. Table II a.) It appears as though the pure ileocolic cases could never have got so far down. If, however, they are combined with a coecal introversion (K.L.V. 459, K.L.V. 108. Table II c), or telescoping

of the colon (K.L.V. 932. Tab. II b) they may very possibly do so. If, therefore, we come across a portio-like intestine in the rectum, and Dance's symptom is clear, and there is a tumor in the left side, preferably down in the fossa iliaca, we may be tolerably certain we can diagnose it as ileocecal inv., especially in children of from 4 to 10 months old. But it may also be a low inv. of the colon, or even an ileo-colico-cecal variety.

Finally we have to estimate the value of the pathogonomic blood mucus. It is generally asserted that the younger the child is, the more invariably and the earlier this symptom shows itself; and, further, that it is most often so late in the iliac forms that its non-appearance in these lacks diagnostic value. Among my 9 iliac inv., the symptom was entirely absent not less than 6 times, and always in children of over two years of age (see Tables I and II), but occurred 3 times in very small children; among those that pass under the name of ileocolic, it was only once absent, and among ileocecal ones only 4 times, every time in cases where *the complaint had not lasted 12 hours*. All the 10 colic inv. had the symptom. So the old rule holds good. It is often by one's mistakes that one learns most. The blood mucus is, I suppose, generally interpreted correctly. MONRAD even recognises it by the smell alone. On one occasion, not many years ago, I received a child of about 5 years of age that had been admitted for inv. owing to the passing of blood. Her general condition was excellent, she had not vomited, was up and about the house, was without pain, and on being examined *without narcosis* had no palpable tumor, but had an ordinary polypus in the rectum. This find misled me entirely. A few hours later the attacks of pain started again, and the girl was successfully operated on at the Maria Hospital in Stockholm. In uremic acute colonitis, the passing of blood may sometimes be like that in inv.; and it is just as possible that one may be misled by the passing of blood with acute enteritis. Volvulus flexurae Sigmoidae may also cause passing of blood from the rectum, even if it is commoner for the passage to be quite choked.

(H. LAURELL, Volvulus der Flexura Sig. Acta Rad. FORSELL's complimentary issue.) A condition of far advanced inv. with an apperance of peritonitis, together with the passing of blood, have often been sent in as cholera infantum. True intestinal bleedings from, for instance, diverticula, give no cause for confusion, owing to the tarry nature of the blood. As we know, trickling out of blood also occurs in towards the peritoneum, and is met with in laparotomy as a usually very little blood-stained serose exudation. At times the trickling may be greater, so that even coagula are found in the abdomen. Similarly we may come across large subserose hematomæ, which prove an absolute obstacle to disinvagination (K.L.V. 545 inv. iliaca. Table I. 1 month). We may even find the mesenterical vein far up in the radix thrombosed and loosed from the mesentery, as stiff sinuous strands (K.L.V. 108, ileocolica coecalis, 6 months. Table II c). Among the cases from G.B.S. there is one of a nine year-old boy who was operated under the faulty diagnosis of acute appendicitis, and where the operator had removed a healthy appendix and noted that he had *found a sanguinolent exudation in the abdomen*, but had not known to get on the right way better than that he overlooked an iliac inv. Two days later a second operation was made, but the condition was then hopeless. (G.B.S. 290 inv. iliaca. Table I.) The case is instructive.

MONRAD mentions that in 2 cases of inv. ileocolica he had seen blood vomited. Among my cases I can find one child that on the second day of the illness vomited blood and passed blood mucus from the anus. (K.L.V. 932. Table II b.) It was not until the 5th day that the child was brought in to be operated for inv. ileocolica, which could be replaced. The following day the child died immediately after a severe vomit of blood. In another case, two days after an operation for a gangrenous iliac inv., and similarly just before death, blood vomiting took place. (K.L.V. 379. Table I.) In these cases it must have been mechanical reflux of blood to the ventricle.

In one case the urine contained 1.25 % of sugar with a

percentage of 0.13 of sugar in the blood. Gerhard's reaction was weakly positive. The condition before the operation was comatose, skin ashy gray colour, breathing not affected. A few hours after successful resection the boy had a rosy complexion, and after 3 days the urine was normal. I cannot remember to have read of such a complication with a case of inv. The explanation appears to me to be that a strong auto-intoxication was present, which was immediately removed by the operation. (G.B.S. 1337. Table I.)

Treatment.

Can an intussusception go back spontaneously? This is denied by WESSEL (Nordisk kirurgi). In my opinion, however, it can, and I have good reason to think so from observations I have made. Thus, as previously mentioned (G.B.S. 421. Table III a), it was after only the slight tug that was necessary to bring the tumor in some degree to the anterior part of the abdomen that I could observe a practically perfect disinvagination take place through the contraction of the intestine itself (G.B.S. 510. Table IV), it being only the very last — maybe the most important — bit that needed slight assistance to be entirely replaced. During laparotomy I have also come across ileocecal inv., which was presumably replaced spontaneously to such an extent that only a very short piece of the ileum was lodged, while the portion next to it, by swelling and venous stasis, showed signs of having been recently wedged. (G.B.S. 377. Table III a.) A keen supporter of the taxic method will here probably urge that I may possibly have brought about the replacement myself in the examination just prior to operating, without being aware of it. I cannot admit the objection, seeing that I have myself witnessed repeatedly the spontaneous regression of inv. attacks. I would again call attention to the previously mentioned example in an operation on a woman of 40 for ileocecal inv. (Page 23). Such cases are, in my opinion, not at all unusual

in infancy, and account for quite a number of common attacks of pain in the coecal region. (G.B.S. 259. Table III b.)

We know of a kind of natural healing in inv., where the intussusceptum mortifies and is knocked off. This process does not restore the health, in children at least, though it may have done so in chronic conditions of inv. in grown-ups. The process is of interest from the treatment point of view, as it has given rise to an old resectional technique (RYDYGIER, and others), which we may still find recommended. I have not tried it.

In the preceding I have tried to give the mechanical method the space that it deserves, at the same time as I have pointed to its perils and the risk that MONRAD's sanguine view of its importance, particularly in the case of infants, and his low mortality figures, may delay surgical intervention. In opposition to MONRAD, who would condemn laparotomy as such on children under two years of age, I would say that it is not until the child has reached the age of two that one is justified in trying the mechanical method, always provided one can determine with certainty how long the inv. has lasted, and moreover that the possibility of the ileum being primarily invaginated is precluded. To be very strict, there remain therefore for the mechanical experiment only certain early inv. of the colon where *we can easily see by Röntgen injection what effect* the treatment has. I also admit that it may be justifiable to attempt first mechanically to replace also only probably ileocecal inv., which, for instance, have very rapidly slid down into the rectum. The interval of time that may be allowed before an operation is performed, I would concur with MONRAD in fixing very short, preferably less than 24 hours. Should the least doubt arise about the result, a control op. should be performed rather than repeat the water injections à la MONRAD, or attempt to decide whether the reposition was a complete success by BLOCK's method of noting the quantity of water the intestine holds before and after the reposition. (WESSEL, Nordisk Lærobok i Kir.) From some quarters we have been warned against control op., and there are of course examples

of such an op. having now and again had an unfortunate result, but I cannot see that this is sufficient cause for condemning the principle. As long as there is no other certain way of immediately establishing that the passage is clear, a control op. after mechanical reposition is justified. It is evident that in Röntgen injection we have a quick and good control medium, but it has not been sufficiently tested in practice to prove its value in replaced ileocecal inv. For my own part I have not ventured in a single case where I had an opportunity of testing its value to rely entirely upon it. The last bit of the coecum is often the part that is most difficult to turn inside out properly. It follows therefore that the field for the mechanical method of treatment is far more restricted, in my opinion, than has been recently claimed, especially by MONRAD in *Acta Paediatrica*, and even less than that stated by WESSEL in the Scandinavian textbook on surgery. I am also convinced that, if I were to judge of the results of the surgical treatment after first excluding all hopelessly belated cases with peritonitis, and all the cases where resection was required, the mortality figures would probably have made quite as good a show as, or possibly an even better show than, MONRAD's, in spite of the fact that several surgeons carried out the operations.

In my material I have 9 cases of iliac inv., of which only 2 were saved, one by a successful disinvagination that was performed by laparotomy within less than 24 hours after the patient was taken ill, the other — a twelve year-old — by resection of the inv. tumor, which it was impossible to disinvaginate despite only 9 hours having elapsed from the beginning of the illness. Resection of the inv. tumor was performed 6 times, either because it was impossible to get it properly everted, or because gangrene had afterwards been found in the intestine. Once, only the Meckel diverticulum was resected, because it caused the obstruction in the passage. Once, there was such hopeless peritonitis that resection was regarded as perfectly futile, and the abdomen was closed again. Occasionally, of course, resection may be successful even in inv. in

little children, one such case being generally cited in the literature, if I remember rightly, from BAUER in Malmö. But this is merely an exception that proves the rule. The causes of failure are, already existing peritonitis, or thrombosis in the mesentery. If one is to be successful, more intestine must certainly be resected than is usually done.

Not quite so deplorable are the results in the three combined variations of inv. ileocolica (Table II), with 11 deaths in 18 cases. If we examine these deaths we shall find that on 2 occasions there was hopeless peritonitis at the operation, 4 times the invagination was gangrenous, in one of which ileo-transverseostomy was performed, resection was made in 2 cases, and on 1 occasion the gangrenous spot was only sewn over; in 1 case, after reposition had been carried out, thrombosis was found right up into the radix mesenterii (tab. II c, K.L.V. 108), while another time there was necrosis in the radix mesenterii itself (tab. II a, G.B.S. 237). This is of course a hopeless situation. The observation possesses great interest. These thromboses may often, no doubt, be the explanation of *the sudden deaths after apparently successful reposition*. They may possibly also explain the comparatively early discovery of bleeding from the ventricle (not due to mechanical reflux). Once (tab. II b, G.B.S. 993) the child died of secondary peritonitis, possibly the result of serous ruptures that originated in the reposition. Once (tab. II a, K.L.V. 125) death occurred from an unknown cause — possibly embolism or toxæmi. Finally, in 1 case the child stood the first laparotomy and the disinvagination, the intestine began to function, and all seemed to shape well; however, the abdominal incision was infected and burst on the 10th day, the child dying 12 days after the first operation. (G.B.S. 934. Table II a.)

If we now turn to the 28 ileocolic cases (Table III a), the picture is considerably brighter. One of these children died a month after the op. of septic pyelonephritis. (K.L.V. 326.) Another was discharged as cured, but was brought back a few days later, and died in a few days, just one month after the op. (G.B.S. 200.) The cause of death is not stated. If

these two are counted as relieved of their intussusception of the bowel, I have 23 cured out of 28. Among the 5 deaths, there was 1 case of hopeless peritonitis (K.L.V. 307), another of gangrene which demanded resection (G.B.S. 683). Once, after two unsuccessful attempts at bloodless reposition, secondary laparotomy was immediately performed. (G.B.S. 248.) Peritonitis supervened. Once, serous rupture ensued at the reposition, and probably as a result of this secondary peritonitis. (G.B.S. 369.) Finally, in one case, after the intestine had evidently begun to function the child died 3 days after the op. of pneumonia. (K.L.V. 124.)

Among 10 inv. colica I have 9 well and one dead. (Table IV.) Of this case the journal states that inv. was easily relieved (G.B.S. 1210), but that at the same time a coil of the small intestine was constricted by a thin chord that went to the navel, no doubt a rudiment of ductus omphalomesaraicus, and that death was caused by this strangulation.

If, on the basis of this survey, we exclude all those cases in which, at the time of treatment, an operation proved to be the only right and imaginable possibility, there remain 28 ileocecal and 9 colic inv. In these 37 cases I consider that, where the length of time the illness had lasted permitted it, there was a possibility of choosing between surgical and mechanical treatment. Nevertheless, with surgical treatment only 3 deaths occurred in these cases, 2 from peritonitis probably caused by serous ruptures, which in one case possibly came from previously attempted taxis, and one from pneumonia — causes of death which, as far as the first two are concerned, might just as easily happen with taxis. With regard to pneumonia and laparotomy, it boots little to discuss the connection between them in infancy, and the same applies to the form of the narcosis. Ether seems to be a very good stimulus, chloroform on the contrary a very poisonous drug. If one has grasped that the laparotomy must not expose the little child to eventration, and that the reposition must as far as possible be carried out inside the abdominal cavity, and that the last and most difficult step must not be attempted

before the intestine has been exposed, if necessary, I am convinced that a surgeon who is accustomed to operating on small children is not as dangerous as a doctor who undertakes taxis on MONRAD's system without possessing an intimate knowledge of the insidious nature of intussusception.

Notes.

I have never seen inv. relapse after op. Repeated relapses are described in American and English works, health being finally restored by resection.

Breaking open of the abdominal wound, with prolapsus of the intestine, has twice occurred. Once, after careful reposition, the case went well. (G.B.S. 452. Table III a.), another time it went badly (tab. III a, G.B.S. 934). Once a boy of a few months, after successfully performed reposition, was taken violently ill on the third day with vomiting and a tumor in the right groin, impossible to reduce, impossible to see through. There was a hydrocele with *bloody* content, which was removed operatively. Healthy.

Several times (10), when time and circumstances permitted, I have prolonged the operation by an appendectomy: these were ileocecal types, and in this way I have sometimes been enabled to examine the interior of the coecum, especially the oedema in the coecal fundus. Oxyures have been found several times in these circumstances, but I will not touch on the possibility of their having any importance for the inv. There are one or two mentions of sewing the coecum to the lateral wall; I never do this now. It is a risky inroad when the incision lies in the middle line, is certainly unnecessary, and has been abandoned by most surgeons. Besides WILMS, who has proposed coecopexine to prevent relapse, CUBBIN recommended that the lowest coil of the ileum should be sewn close to the coecum. I took this step in one of my cases. (CUBBIN, Surgery, Gyn. and Obstetrics. 1915.)

Abscessus ad anum was present in one case; the abscess had been cut, perhaps without narcosis, the day before inv. began. (K.L.V. 294. Table II c.) This quickly slipped out through the anus. Might there not possibly be some etiological, traumatic connection?

Early rectal prolapsus is mentioned with inv. of the colon. (G.B.S. 250. Table IV.)

In one case strangulation ileus through a chord occurred together with inv. of the colon. I leave it an open question whether the chord had anything to do with the origin of the inv. as well. (G.B.S. 510. Table IV.)

There was one case of reducing substance with iliac inv. (Tab. I, G.B.S. 1337).

Albumen is not uncommon in bad cases.

I have already mentioned the rise in temperature. I see in it partly an expression for the resorption of blood and possibly toxines, partly a proof of the presence of enteritis. After reposition, and unless there was already considerable meteorism at the operation, I generally do not have the bowels flushed. I consider it unnecessary, or even harmful. It is best to leave the abdomen in peace and see that the child gets a sufficient supply of liquid, let it have the breast for a short time at frequent intervals and, if necessary, «Ringer». The child's colour and appearance and its way of moving are alone sufficient to show the experienced observer what the prognosis is, and the intestine can very tranquilly be awaited to begin to function. Convalescence is exceedingly rapid.

*

*

*

Table I. Type: iliac.

Journal no.	Age & sex	Pain	Vomiting	Tumor	Blood-mucus	Diarrhoea	Lap. after	Dead
K.L.V. 545/1915	1 mon. F.	yes	yes	?	yes	—	c. 12 h. resect. ilei	+
K.L.V. 879/1922	9 mon. M.	yes	no	on left over nav.	yes	—	? resect. div. M. double inv.	+
G.B.S. 772/1910	10 mon. F.	yes	yes	in lower part of ab. very mobile	yes	yes	60 h. hopeless perf. periton.	+
G.B.S. 279/1927	2 y. M.	yes	yes	in right side mob. down in small pelvis	no	—	24 h. disinv.	—
K.L.V. 693/1923	2 y. 5 m. F.	yes	yes	in right hypochond. mobile	no	—	50 h. resect. ilei c. div. M. double inv. relaparot. Witzel.	+
G.B.S. 795/1919	6 y. F.	yes	yes	on right under navel very mobile	no	—	24 h. resect. ilei	+
G.B.S. 290/1921	9 y. M.	yes	yes	in small pelvis	no	—	24 h. resect. ilei c. div. M.	+
G.B.S. 77/1916	9 y. M.	yes	yes	no	no	—	First appendect. 80 h. relaparotomi c. resect. ilei	+
G.B.S. 1337/1927	12 y. M.	yes	yes	? indic. of resist, in rt. side under navel	no	—	9 h. resectio ilei c. div. M. appendectomy. Ileo-coeco-stomi swollen mesentery glands	—

Anm. K.L.V. = Kronprinsessan Lovisas Vårðanstalt för sjuka barn, Stockholm.

G.B.S. = Göteborgs Barnsjukhus.

Altogether 9 iliac inv., 5 boys & 4 girls. 7 died. The ages varied from 1 month — the youngest age at which I have ever observed inv. — to 12 years.

In the 3 that were under 12 months, blood mucus occurred as an early symptom; in the 6 older cases it was entirely absent.

In 4 cases the intussusceptum contained a Meckelian diverticulum. In one of these the invagination was double, in another in a double pair. In the former the div. continued in a cyst. The div. with its cystous appendage formed the core of the intussusceptum. In the second case the div. was only partly inverted in the intestine, but from its base issued a mucous membrane polypus, which seemed to form the core of apex invaginationis. In the third case it does not appear whether the div. was inv., or simply displaced along with the invaginatium. In case four — that of the boy of 12 who survived resection — the div. was unusually long and entirely introverted, and with a club-like swollen point the mucous membrane of which was villous. The part of the ileum where this lump, bigger than a grape, lay, had first been invaginated, and the apex therefore surrounded the actual top of the primarily introverted div. (See page 12.) There had consequently been no traction whatever on the base of the div.

The case offered another symptom that I have never seen mentioned in connection with inv. He had 1.25 % sugar, weakly pos. GERHARD, and a sugar percentage of 0.13 in the blood. After three days the sugar had disappeared. Before the op. the boy was comatose, temp. 36.2, pulse 92, skin ashen gray, but free from spontaneous pains though with some tenderness just to the right of and below the navel. Röntgen injection revealed that the ampulla, sigma, flexura lienalis and trans. filled quickly. After an inconsiderable pause the ascending colon and the caecum also filled. The haustra formation was particularly sharp. This is the only case of resection for invagination I have succeeded in performing.

In a single case disinvagination per laparotomy succeeded. in spite of the fact that the inv. had lasted 24 hours.

The probable intervals of time between the commencement of the illness and the op. varied from 9 to 80 hours.

There was no other treatment than the operative one.

Table IIa. Type: Iliac-ileo-colic, *vel* Ileo-ileocolic.

Journal no.	Age & sex	Pain	Vomit-ing	Tumor	Blood mucus	Dan- ce's symp- tom	Rec- tal find	Time to la- parotomy	Dead
K.L.V. 125/1924	5 mon. M.	yes	yes & diarrh. 48 hrs.	? marked me- teorism	yes	pos.	neg.	72 h. to dis- inv.	+
G.B.S. 944/1924	5 mon. F.	yes	yes & dissep. 1 week.	to left above navel; mobile, plumsized	yes	—	neg.	12 h. to dis- inv.	—
G.B.S. 1318/1925	6 mon. M.	yes	yes	level with na- vel, sausage shaped	no	—	neg.	6 h. to dis- inv.	—
K.L.V. 500/1922	7 mon. M.	yes	yes & fetid diarrh.	? marked me- teorism	yes	—	neg.	48 h. to dis- inv.	+
G.B.S. 934/1927	9 mon. M.	yes	yes	in right hy- pochond.	yes	—	neg.	ca. 36 h. to disinv.	+
Bursting of the abdominal incis.									
G.B.S. 237/1925	1 y. 5 m. F.	yes	yes	in right hy- pochond.	yes	pos.	neg.	48 h. to dis- inv. Witzel	+
K.L.V. 221/1915	1 y. 6 m. M.	yes	yes	to right of navel	yes	pos.	neg.	waterinject. 48 h. to disinv.	—
G.B.S. 790/1924	8 y. M.	yes	yes	? marked me- teorism	yes	—	neg. te- nes- mus	90 h. rep. im- poss. ileo- transverso- stomy ex- posed	+

Altogether 8 cases of the type iliaca-ileo-colica, 6 boys, 2 girls. The ages varied from 5 mon. to 8 y., though most were very small children. The four cardinal symptoms could

as a rule be shown; in the fatal case of peritonitis, the tumor was hidden by the meteorism. In one case there was no blood mucus, but then the inv. had only lasted 6 hours. Another time it only appeared after a water injection had been given. The treatment in every case except one was primary lap. Six times disinv. could be effected. Once a gangrenous spot was sewn over (mors); in another case a Witzel's fistula was laid over the damaged intestine (mors), and, finally, once the invagination was exposed and ileotransversostomy perfected (mors). In another case, however, the disinv. succeeded and the child was already somewhat better, but died suddenly a few hours after the op. Finally, one case in which the child was recovering after disinv., but died ten days after the op. owing to infection in the abdominal incision which burst. Three survived the op.

The presumable interval of time between falling ill and the op. varied from 6 to 90 hours.

In 3 cases the inv. was immediately preceded by enteritic symptoms. In two of these cases the mesenteric glands were much swollen, and once impeded or hampered the disinv. There is a note, moreover, in one case of swollen mesenteric glands, though there seems to have been no dyspepsia.

The inv. was never found in the rectum. Rectal tenesmus was present once. Dance's symptom is noted pos. 3 times, all with floating coecum.

Table II b. Type: Ileo-colic.

Journal no.	Age & sex	Pain	Vomit- ing	Tumor	Blood mucus	Dance	Rec- tal find	Time to la- parotomy	Dead
G.B.S. 734/1912	4 mon. M.	yes	yes	in left lower part	yes	neg.	pos.	several days; resect. of gangr. il.	+
G.B.S. 993/1923	4 mon. F.	yes	yes	no; meteor- ism	yes	—	neg.	24 h. to dis. intest. punctio	+

Journal no.	Age & sex	Pain	Vomit- ing	Tumor	Blood mucus	Dance	Rec- tal find	Time to lap- arotomy	Dead
K.L.V. 932/1923	5 mon. F.	yes	yes early blood vom. & fatal do.	in left side; meteorism	yes	neg.	pos.	120 h. to dis- inv. coagula in abdomen. Colon doubly inv.	+
K.L.V. 452/1919	6 mon. M.	yes	yes also energ. sucked between vomits	just above navel sausage shaped, mo- bile	yes	pos.	neg.	72 h. blood only after inj. Resect. ilei	+
G.B.S. 1532/1925	10 m. M.	yes	yes	in right fossa il. sausage shaped	yes	—	neg.	72 h. disinv. big lym- phom.	+

Five cases altogether have been entered under this somewhat vague heading. In no case was coecum with appendix drawn into the invagination, and the place of the fold of the ileum must have been close to the Valv. Bauhini.

Three cases were boys, two girls, all below one year.

Cardinal symptoms were found. It is of interest that in one case, where 72 hours had elapsed since the child was taken ill, blood mucus did not appear until after water injection.

In one case early blood vomiting is mentioned. It was probably retrograde return flow from the intestine. In two cases the rectum housed the invagination. There is a note in one of these cases stating that in one part the colon had been doubly telescoped. In the other case it is difficult to suggest any explanation of the find in question; the diagnosis of the type is perhaps not correct.

All the case were late in being admitted, and all died. Resection was attempted twice, and once several intestinal punctures were made. In one case a walnut-sized lymphoma with serose bleeding was found, the gland having as it were put a brake on the inv.; the disinv. was consequently very easy, the child had a good appearance for some hours after the op., but died the same day. There was marked meteorism, and moreover serous exudation was found in the abdomen. No section was made.

Table II c. Type: (Iliaca)-Ileo-colica-coecalis.

Journal no.	Age & sex	Pain	Vomit- ing	Tumor	Blood mucus	Dance	Rec- tal find	Time to la- parotomy	Dead
K.L.V. 459/1911	3 mon. F.	yes	no	to left under nav., roll shaped	yes early	pos.	pos.	9 h. disinv.	—
K.L.V. 108/1913	6 mon. M.	yes	yes, also sucked	? meteorism	yes early	—	pos.	60 h. disinv. thrombus in mesent ven.; int. punc- tures	+
K.L.V. 293/1916	8 mon. M.	yes	no	in left side down towards the pelvis	yes blood drip- ped from anus	pos.	pro- lap- sus; abscessus ad anum	24 h. disinv.	—
K.L.V. 550/1924	1 y. 1 m. F.	yes	yes	transv. roll in epig.	yes	pos.	neg.	7 h. disinv.; appendect.	—
K.L.V. 492/1914	6 y. 4 m. F.	—	—	—	—	—	—	early	—

Five cases fall under this group, the journal being incomplete with regard to the fifth case. In the others it is noted that the ileum was primarily inv. a good way from v. Bauhini, and further that the caecum with appendix had pushed into the colon. Two were boys, three girls. Ages varied from 3 m. to 6 y. Only one died, and there were found diffused thrombuses in the mesenteric ducts.

Blood mucus seems to have been an early symptom. Three times the inv. was found in the rectum, once as a prolapsus. The previous day the child had been op. for abscessus ad anum. Dance's symptom occurred 3 times.

Altogether, therefore, there were 18 cases with primary iliac inv. which had afterwards pushed into the colon, and of these cases 11 died.

Table IIIa. Type: Ileo-coecal.

Journal no.	Age & sex	Pain	Vomit- ing	Tumor	Blood mucus	Dan- ce	Rec- tal find	Time to la- parotomy	Dead
G.B.S. 847/1921	2 mon. F.	yes	yes	no	early	—	neg.	water inj. 24 h. lap. disinv.	—
K.L.V. 178/1920	3 mon. M.	yes	yes	in epigast, just above nav. V. Bau- hini was the apex	early	pos.	neg.	24 h. lap. dis- inv. appen- dect.	—
K.L.V. 721/1921	4 mon. F.	yes	yes	in left fossa il., sausage shaped mo- bile; coecal fundus was the apex	early	pos.	neg.	9 h. disinv. appendec- tomy	—
K.L.V. 124/1910	4 mon. M.	—	—	—	—	—	—	? after intestine got to work, pneumonia and mors	+
G.B.S. 1507/1926	4 mon. F.	yes	yes	in left lower part; coecal fundus was apex; meso- coecal lymph- adenomata	yes early	pos.	pos.	12 h. disinv.	—
G.B.S. 580/1920	4 mon. M.	yes	no; re- fused food	in the left hypochond.	early	—	neg.	24 h. disinv.	—
K.L.V. 403/1917	5 mon. F.	yes	yes	—	yes	—	—	12 h. disinv. appendec- tomy	—
G.B.S. 67/1916	5 mon. M.	yes	yes	—	yes	—	—	24 h. first high injec- tions result- less	—
G.B.S. 683/1911	5 mon. M.	yes	yes	marked me- teorism	yes	—	pos.	48 h. disinv. resectio il.	+

Journal no.	Age & sex	Pain	Vomit- ing	Tumor	Blood mucus	Dan- ce	Rec- tal find	Time to la- parotomy	Dead
G.B.S. 1094/1921	6 mon. M.	—	yes dys- pepsia	in left side size of a goose's egg	early	—	neg.	12 h. disinv.	—
G.B.S. 452/1926	6 mon. M.	—	three weeks dys- pepsia	to left of the rectus muscle sausage- shaped	early	pos.	pos.	12 h. Omen- tum drawn in and stuck fast. Bursting of abd. wall with eventration, repos., suture	—
G.B.S. 232/1913	6 mon. M.	—	yes	in epigast. curved as a banan	early	—	neg.	12 h. disinv.	—
G.B.S. 1096/1920	6 mon. M.	yes	yes diar- rhoea	in left side thick as a child's arm mobile	yes	—	neg.	24 h. disinv.	—
K.L.V. 48/1920	7 mon. M.	yes	yes	in left side from epigast. and down; sausage- shaped	yes very slight	—	neg.	48 h. first flushing re- sultless	—
K.L.V. 326/1918	7 mon. F.	yes	yes one week diar- rhoea	in left side roll-shaped; marked me- teorism	yes	—	neg.	60 h. disinv. stitched over. Pyelonephrit- is superven- ed, finally septic arthrit- is and death one month after lapa- rotomy	(+)
G.B.S. 421/1913	7 mon. M.	—	yes	uncertain	yes early	—	neg.	3 h. disinv. appendect. When the tu- mor was seiz- ed and drawn out from the right side, coe- cum & appen- dix were seen to disinv. spontane- ously	—

Journal no.	Age & sex	Pain	Vomit- ing	Tumor	Blood mucus	Dance	Rec- tal find	Time to la- parotomy	Dead
G.B.S. 243/1919	7 mon. M.	yes	yes	in lower part of left side sausage- shaped	yes	—	pos.	36 h. 2 at- tempts with clyster; dis- inv.	+
K.L.V. 225/1920	8 mon. M.	yes	one week dysp.	in transv. colon.	no	pos.	neg.	12 h. disinv. appendec- tomy	—
G.B.S. 369/1915	8 mon. M.	—	yes; refus- ed food	in left side	yes	—	pro- lap- sus	60 h. disinv. stitched over. Intest. started working, con- vulsions after four days	+
G.B.S. 509/1926	8 mon. M.	yes	yes five days dysp.	in left fossa ilei, size of an egg. The coe- cal fundus was apex. Large ade- nites	yes	—	neg.	48 h. disinv.	+
G.B.S. 200/1917	9 mon. F.	yes	yes	no; meteor- ism	yes	—	neg.	48 h. disinv. appendec- tomy. Sent home as well, returned & died 1 m. after op.	(+)
K.L.V. 307/1912	10 m. M.	yes	yes for two weeks dysp.	considerable meteorism	very slight	—	pos.	72 h. disinv. peritonitis	+
K.L.V. 742/1923	10 m. M.	yes	yes	to left of na- vel mobile, visible	yes	pos.	pos.	60 h. disinv.	—
K.L.V. 124/1918	10 m. M.	yes	yes	—	—	—	—	8 h. reached to middle of c. tr. Had probably had abortive inv. attack some days before	—

Journal no.	Age & sex	Pain	Vomit- ing	Tumor	Blood mucus	Dance	Rec- tal find	Time to la- parotomy	Dead
G.B.S. 1464/1926	10 m. M.	yes	yes disp. one m.	in right hypo- chondrium; sausage- shaped	yes	—	neg.	12 h. disinv. Probably had similar attack once before	—
G.B.S. 654/1926	1 y. 3 m. F.	yes	yes	in left lower part; protrud- ing tumor	yes	pos.	pro- lap- sus	6 h. attempt- ed clyster; disinv.	—
G.B.S. 509/1927	4 y. F.	yes ag- gres- sive	yes	right of nav. cylindrically cross-wise	yes coa- gula	pos.	neg.	41 h. control lap. appendec- tomy. Oxyu- ris. It was seen and felt by Röntgen injec- tion that the inv. was re- placed so that only the coe- cal base swell- ing remained	—
G.B.S. 1156/1919	6 y. M.	yes peri- odic	yes	to right of navel egg- sized tumor that disap- pears at times	no	—	—	lap. disinv. appendec- tomy. Appen- dix & coecal fundus were inv.; nume- rous adenites. Oxyuris.	—

28 cases belong to the group, 20 males and 8 females. 25 were below one year, 3 somewhat older.

The 4 cardinal symptoms were present as a rule, the tumor was mostly felt on the left of the navel and down towards the little pelvis, and was found 8 times in the rectum, two cases of which were prolapsed.

Blood mucus is of course an early symptom that was very rarely lacking. There are two mentions of what were probably abortive attacks. Twice the lap. only proved that the inv. was already reduced, in one of them thanks to a Röntgen injection, and in one perhaps by the palpation that had imme-

diately preceded the op. I cannot say that the notes in the last case are such that they supply a sure proof of the assertion that inv. was really present. Thus, there was no passing of blood. There was furthermore one case of the same kind, but here there was surer proof that the coecal bottom and a bit of the ileum were on the way to being inv., or perhaps rather on the way to being disinvaginated.

There are 5 cases of death, to which can be added 2 that died a month after op. from illness of another kind. Of the 5 that died in connection with the op., one already had helpless peritonitis, on another resection was performed owing to gangrene, a third died on the third day after the op. from pneumonia, the fourth died under sec. lap. after two attempts with high injections are stated to have failed, while the fifth, after successfully performed disinv., had serous ruptures that were sewn over.

Table III b. Type: Ileo-coecal or ileocolic.

Journal no.	Age & sex	Pain	Vomit- ing	Tumor	Blood mucus	Dance	Rec- tal find	Time to la- parotomy	Dead
G.B.S. 377/1928	4 y. M.	yes per- iodic every 15 m.	—	in narcosis mobile size of a chestnut	no	—	neg.	12 h. lapar- otomy appen- dectomy	—
G.B.S. 259/1909	5 y. F.	yes	yes diarr.	in left fossa il. clear re- sistance	no	—	—	lap. fixation of ileum appendec- tomy	—

In the former case there were quantities of swollen lymphatic glands. The ileum was slightly inverted together with the cecum, and could be drawn out one or two cm; it was evidently swollen. Presumable the adenites had in some way taken part in the attempted inv.

In the latter case the lowest part of the ileum was swollen. Quantities of adenites. Repeated attacks of inv. are considered to have taken place.

Table IV. Type: Colic.

Journal no.	Age & sex	Pain	Vomiting	Tumor	Blood mucus	Rectal find	Time to laparotomy	Dead
G.B.S. 652/1922	3 mon. M.	yes	yes	in little pelvis; considerable meteorism	yes	neg.	12 h. first persistent clyster. Colon trv. inv.	—
K.L.V. 461/1917	5 mon. M.	—	—	—	—	—	? Colon asc. & trv.	—
G.B.S. 250/1919	7 mon. M.	—	—	—	yes	10 cm. long prolapsus was the first symptom	12 h. Colon S.	—
G.B.S. 1210/1922	11 m. M.	yes	yes; had bad diarrh.	consid. meteorism, distressed	—	neg.	4 days colon trv. in descend. disinv. 10 cm from v. B. the ileum was much constricted by a chord. The intest. wall gave way here. Witzel perf.	+
G.B.S. 510/1922	2 y. M.	yes severe	no; had bad diarr. 14 days	—	yes	neg.	a few h. colon desc. in colon S. on pulling out spontaneous rep. Large adenites	—
G.B.S. 640/1916	3 y. 3 m. F.	yes	yes; severe violent diarr.	no meteorism	yes	neg.	48 h. colon desc.	—
K.L.V. 532/1918	3 y. 7 m. F.	yes	yes. Had had enterocatarrh with rectal prolapsus	in left lower part roll-formed	yes	pos.	4 days colon trv. down in S.	—

Journal no.	Age & sex	Pain	Vomiting	Tumor	Blood mucus	Rectal find	Time to laparotomy	Dead
G.B.S. 558/1909	6 y. M.	yes severe	yes	in left fossa ilei	yes	neg.	12 h. colon trv. in S.	—
G.B.S. 1024/1918	6 y. M.	yes severe	yes; 14 days diarrh.	no	yes	neg.	25 h. first clyster; colon trv. down in S.	—
G.B.S. 150/1917	9 y. M.	yes	yes; severe diarrh.	in left flank	yes	neg.	24 h. colon inv. 15 cm long	—

There are 10 cases, 8 boys and 2 girls. 6 of the children were no longer very small. The abdominal pains were as a rule very severe, the children writhing and crying with pain. The preliminary violent diarrhoea is more common than in any other form of inv. Blood mucus came early. At times blood ran freely from the rectum.

The tumor can be felt from the rectum down into the small pelvis, or in the left fossa ilei, or more to the side.

Only once was there prolapsus of the intestine, and this is stated to have taken place immediately the illness began. Furthermore, the inv. was found once in the rectum.

Pressure injections were attempted twice with neg. result.

One death occurred, but is attributed to a simultaneous severe strangulation of the ileum over a chord.

Résumé.

In the statement of his opinions about the causes of invagination, the author has dwelt especially on the condition of the lymphoid apparatus in the age when inv. are most common. He is of opinion that in many cases of inv. there is an acute inflammatory change, particularly in the lower Peyerian glands, and supports this opinion on the fact that, *inter alia*, an acute swelling of the lymphatic glands is often

found in that part of the mesentery which belongs to the lower small intestine coils. Inv. of the ileum, in such cases, is to begin with a lateral introversion which may be taken to correspond to no other than a swollen Peyerian patch. In speaking of Meckel's diverticulum as a cause of inv., the writer describes a case where inv. of the ileum probably began circularly at the very place where the top of the long, wholly inverted diverticulum was situated. The common opinion, regarded as self-evident, that the introverted diverticulum is forced forward by the peristaltic movement and, by the drag on its starting-point, sets up an introversion of this spot, cannot therefore hold good in general.

With regard to the treatment, the writer considers that it should be surgical from the outset. Only in such cases where it is known exactly when the illness began, and the inv. only affects the colon, or is probably ileo-coecal, does he think that mechanical methods are worth attempting, especially if the child is no longer very young. Here, Röntgen injection is of great importance, both in carrying out the reposition and, above all, as a control test.

The Tables deal with the following 67 cases:

Inv. iliaca, four of which due to Meckel's div.	9: 7	died.
Inv. ileocolica	18: 11	»
Inv. ileocolica <i>vel</i> ileocecalis?	2: 0	»
Inv. ileocecalis	28: 5	» + (2)
Inv. colica	10: 1	»
<hr/>		
Total 67: 24		» + (2)

Untersuchungen über die Viscosität des Blutes bei Kindern.

Angegeben von

WLADIMIR MIKULOWSKI u. HALINA CHMIELEWSKA.

Wenn wir die Hämatologie für den klinischen Gebrauch einführen, so liegt uns daran, dieselbe nach Möglichkeit restlos, nicht nur teilweise ausnützen zu können. Wir begnügen uns nicht nur mit cytologischer Untersuchung, wir berücksichtigen auch physikalische, chemische, bakteriologische u. serologische Blutuntersuchungen.

Von diesem Standpunkte ausgehend, die geringe Zahl der physikalischen Blutuntersuchungsmethoden, wie Spektroskopie, Coagulometrie, Resistenz der R. B. und Senkungsreaktion in Betracht ziehend, sahen wir uns veranlasst, uns mit der Bestimmung der Kleberigkeit des Blutes, oder s.g. Viscosimetrie, deren, in letzten Jahren, eingebüßte Stellung, neuerdings in der klinischen Praxis mehr zur Geltung kommt, zu beschäftigen. Mitte des XIX. Jahrhunderts und zwar zur Zeit POISEUILLES u. GUBLERS hat sich die Viscosimetrie nicht lange halten können, hauptsächlich wegen Mangel der für die klinischen Zwecke entsprechenden, praktischen Instrumente. Ausserdem waren die Ergebnisse der früheren Untersuchungen derart widersprechend und regellos, dass diese zur Schaffung einer konkreten, wertvollen klinischen Synthese nicht beitrugen, eine Unlust hervorriefen und später aufgegeben wurden. Erst die Entdeckung neuer, entsprechender Apparate zur Bestim-

mung der Blutviscosität lenkte die Aufmerksamkeit der Ärzte auf dieses Kapitel der Haematologie.

Von derartigen Apparaten verlangen wir im vorhinein die Erfüllung mancher notwendiger Bedingungen:

1) Geringe Blutmenge, also schon einige Tropfen sollen die Untersuchung ermöglichen; dieses ist eine wichtige Bedingung, besonders für den Kinderarzt; 2) die Bestimmung der Viscosität soll rasch durchgeführt werden können, damit das Blut nicht gerinnt und soll daher weniger als $\frac{1}{2}$ Minute dauern; 3) der Apparat soll so leicht und schnell sich reinigen lassen, dass er sofort zur zweiten Untersuchung gebrauchsfähig ist; 4) der Apparat soll nach Möglichkeit übereinstimmende Resultate zeigen, dabei nicht leicht zerbrechlich sein; Billigkeit und eine einfache Handhabung sollen die Vorzüge des Apparates sein.

Diesen Anforderungen entspricht der Hess'sche Viscosimeter, den wir für praktische klinische Zwecke benützt haben. In diesem Apparat wird die Blutviscosität durch den Vergleich mit der Viscosität des Wassers bestimmt.

Es wurden von uns Kinder zwischen dem 1. und 15. Lebensjahr untersucht. Auf Grund von 100 solcher Untersuchungen, die in Hinsicht auf Blutzusammensetzung, Blutkreislauf, Atmung und vegetatives Gefäßsystem keine Abnormitäten zeigten, nehmen wir an, dass die durchschnittliche Viscosität sich in den Grenzen zwischen 4,5—5 hält. Die Zahlen oberhalb 5 sprechen für eine erhöhte, die Zahlen unter 4,5 für eine herabgesetzte Viscosität. Die Gesamtzahl der untersuchten Kinder betrug 144.

Zur Zeit der Bestimmung der Viscosität haben wir den Blutdruck mit Bosch'schen Tonometer gemessen. Da der Blutdruck unter dem Einflusse eingenommener Nahrung gewissen Schwankungen unterliegt (COGNET), haben wir unsere Messungen immer unter gleichen Verhältnissen durchgeführt und zwar Vormittag, nach dem Frühstück, das in seiner Zusammensetzung annähernd dem Ewald'schen Frühstück glich und auf den Blutdruck keinen Einfluss hatte.

Als normalen Blutdruck haben wir jenen angesehen, des-

sen Maximum der in der *Pediatric* angenommenen Formel entspricht, d.h. $80 + 2$ mal die Zahl des Kinderalters. Den minimalen Blutdruck haben wir nur bei älteren Kindern berücksichtigt, da bei den kleinen Kindern sich dieser kaum bestimmen lässt.

Sowohl die kurze Dauer unserer Untersuchungen ($1\frac{1}{2}$ Jahr), die beschränkte Zahl der untersuchten Fälle (144), wie auch die beschränkte Qualität des Materials (Kinder) erlaubt uns nicht auf Grund unserer Untersuchungen, irgendwelche bindenden Schlüsse in Bezug auf die Viscosität des Blutes bei gesunden Menschen unter normalen (physiologischen) Verhältnissen zu ziehen. Dies betrachteten wir nicht als unsere Aufgabe. Als Tatsache für uns galt die *Martinet'sche Regel*, die durch langjährige Untersuchungen mit *Hess'schen Viscosimeter* festgestellt worden ist und laut welcher ein normaler Mensch einen Blutdruck hat, der der Blutviscosität entspricht. Der herabgesetzten Viscosität, die den Anämischen eigen ist, entspricht ein herabgesetzter Blutdruck; der mittleren Viscosität der normalen Individuen entspricht ein mittlerer Blutdruck; der erhöhten Viscosität der Individuen mit *Plethora vera* entspricht ein erhöhter Blutdruck.

Unsere Untersuchungen, die durch das Zählen der Blutkörperchen kontrolliert wurden, geben uns kein Recht an die oben erwähnte Regel zu zweifeln. Diese Regel stimmt übrigens mit den allgemeinen physikalischen Gesetzen überein, laut welchen die nötige Kraft zur Bewegung einer Flüssigkeit in einem Röhrensystem, dem Widerstande der Flüssigkeit, also zweifelsohne der Viscosität proportional ist.

Aus der Tabelle I wird ersichtlich, dass die Viscosität des Blutes bei anämischen Kindern herabgesetzt ist. Offenbar ist diese von der Zahl der Zellen, die das Blut enthält, abhängig.

Herabgesetzter Viscosität entspricht ein niedriger Blutdruck. Hoher Viscosität, die bei Menschen mit *Plethora* beobachtet wird, entspricht ein hoher Blutdruck. Wir haben keine Gelegenheit unter den Kindern Fälle der letztgenannten Art häufig zu beobachten, da derartige Fälle als Zeichen der Ge-

sundheit und Reife anzusehen sind und im Kinderspital nicht vorkommen. Diesbezüglich soll man die Martinet'sche Formel als beweisend betrachten. Nur zwei in Bezug auf Sphygmoviscosimetrie widersprechende Typen bilden eine Ausnahme von dieser Regel. Diese Typen sind eben pathologisch. Es gehören zu diesen jene Individuen, bei denen eine Disharmonie zwischen dem Blutdruck und der Viscosität besteht. Zum ersten Typus gehören Individuen mit erhöhtem Blutdrucke, jedoch normaler oder niedriger Viscosität. Es sind dies die Hyperystolischen (hypersphyxiques). Individuen mit Arteriosclerose der Nierengefäße gehören zu dieser Gruppe. Da von dieser Krankheit nur ältere Leute befallen werden, so ist es klar, dass wir solche Kranke auf der Kinderklinik nicht beobachten konnten. Zu der zweiten Gruppe gehören diejenigen, die eine erhöhte Viscosität bei normalem oder herabgesetztem Blutdruck haben. Diese Eigenschaft nennt MARTINET Hyposphysie (von den Worten hypo — unter und sphysis — Pulsation). Dies ist nach MARTINET ein häufiger Symptomenkomplex, obwohl bis jetzt von anderen nicht beachtet. Charakteristisch für die Hyposphysie ist ein abgeschwächter Impuls des Herzens, welcher eine Verlangsamung des Kreislaufes, Verminderung des arteriellen Debet und eine Tendenz zur lokalen oder allgemeinen venösen Stauung verursacht. In der Praxis wurden solche Fälle kurzwegs als »Kreislaufstörung« bezeichnet ohne genauer definiert zu werden.

Eben dieser Typus der Hypotensie oder Hyposphysie, also der Abschwächung der Herztätigkeit, welche mit einer erhöhten Viscosität des Blutes vergesellschaftet war, hat unsere Aufmerksamkeit auf sich gelenkt. Die Bestimmung der Viscosität in solchen Fällen führt zur Vervollständigung des klinischen Bildes und bringt noch einen Beweis, der für eine Kreislaufstörung spricht.

MARTINET unterscheidet eine sekundäre und eine primäre oder aktive Hyposphysie. Eine sekundäre Hyposphysie fand er hauptsächlich bei Herz- und Lungenkranken, also bei Lungen Tbc., bei chronischem Lungenemphysem, Stenose der Bicuspidal- oder Tricuspidalklappe. Die sekundäre Hyposphysie

beobachtete MARTINET auch nach überstandenen Infektionskrankheiten. Unter dem Namen einer aktiven (primären) Hypophysie bezeichnete MARTINET verschiedene Formen konstitutioneller Hypotonie, die gewöhnlich unter dem Einfluss der angeborenen, familiären Herz- und Gefäßhypothrophie entsteht.

Aus der angeführten Tabelle wird unser Krankenmaterial übersichtlich.

Die Fälle sind gruppenweise, der Höhe der Viscosität entsprechend, geordnet. Die höchste Viscosität 12 wurde in einem Falle der myelotischen Leukämie bei einem 12-jährigen Mädchen und in einem Falle eines angeborenen Herzfehlers am rechten Herzen mit Cyanose bei einem 10-jährigen Knaben festgestellt. In diesen beiden Fällen entsprach der erhöhten Viscosität kein erhöhter Blutdruck; im Gegenteil er war sogar herabgesetzt. Im ersten Fall (Leukämie) wurde mehrmals, in verschiedenen Krankheitsstadien, die Viscosität des Blutes bestimmt; der Index war stets erhöht und unterlag Schwankungen zwischen 7 und 12, wobei er von der Zahl der w. B. abhängig war. Bei herabgesetztem Haemoglobingehalt und herabgesetzter Zahl der r. B. — bei schwankendem, die Norm nicht überschreitendem Refraktometerindex, der höchstens bis 1,3514 stieg, also bis 8,99 % Eiweiss aufwies — muss die stark erhöhte Viscosität des Blutes eher der Vermehrung der w. B., als der Albuminaemie, zugeschrieben werden. Die Viscosität 7 trat während der Remission der Leukämie ein, wann die Zahl der w. B. zu dieser Zeit gesunken war; die vorhandene Kreislaufstörung, möglich auch die, trotz der Besserung bestehende morphologische Veränderung der w. B., liessen das Zurücktreten der Viscosität bis zur Norm nicht zu. Auch in unserem zweiten Fall von Leukämie, einer lymphatischen Leukämie bei dem 6-j. Knaben Richard K., haben wir bei einer (lymphocytärer) Leukocytose von 37,950, eine erhöhte Viscosität (7) festgestellt. In diesem Falle war der Blutdruck 90—70, es bestand ein normaler Haemoglobingehalt, wie auch ein normaler Refraktometerindex 1,3560, 8,51 % Eiweiss. Also auch in diesem Falle ist die erhöhte Viscosität der starken Leukocytose zuzuschreiben, ähnlich wie in den Fällen 2 und 5, die

Tabelle

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Visco- sität
1	Ruchle F.	8	Morb. Werlhof.	4
2	Czeslaus S.	2	Anaemia (neoplasma malign.)	4
3	Irene Z.	7	Anaemia	4
4	Theodor B.	3	Haemophilia	2
5	Ladislaus F.	3	Haemophilia	2
6	Johanna N.	15	Anaemia perníc.	2
7	Eugenie S.	6	Anaemia	2

Tabelle

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Visco- sität
1	Helene Ch.	12	Leucaemia myelogen.	12 (7)
2	Franz P.	10	Morb. coerul.	12
3	Mieczislaus S.	5	Intoxic. c. kal. caustico	10
4	Sophie M.	11	Typhus abd. (Pleuritis)	9
5	Bronislaus Z.	13	Morb. coerul. (Lues cong.)	9
6	Johanna O.	13	Pneumonia chronica	9
7	Irene K.	16	T.b.c. pulmonum	8
8	Irene S.	13	T.b.c. pulmonum	8
9	Irene B.	14	T.b.c. pulmonum	8
10	Albert K.	9	Osteopsathyrosis	8
11	Victor G.	12	Vagotonia	8
12	Alexander Ch.	13	Vagotonia Lues cong.	8
13	Johanna D.	10	Vagotonia	8
14	Richard K.	6	Leucaemia lymphat.	7
15	Stephan Z.	12	Pleuritis exudat.	7
16	Andreas L.	1	Pertussis	7
17	Stephan W.	14	T.b.c. pulm.	7
18	Heinrich O.	3	T.b.c. pulm.	7

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE VISCOSITÄT DES BLUTES BEI KINDERN 191

I.

Blutdruck	Haemo- globin %	Rothe Blut- körper	Weisse Blutkörper	Refraktom. Index	Eiweiss %
120—80	40	2,975,000	11,000	1,8508	8,64
60	41	2,920,000	16,200	—	—
120—70	55	2,900,000	10,700	—	—
80	40	2,410,000	12,400	1,8517	9,17
86	25	2,190,000	6,800	1,8497	7,96
84	10	780,000	5,150	1,8485	7,26
70—50	20	1,440,000	8,600	1,8478	6,85

II.

Blutdruck	Hemo- globin %	Rothe Blutkörper	Weisse Blutkörper	Refraktom. Index	Eiweiss %
85—60	40 (55)	2,200,000 (4,800,000)	1,200,000 (11,200)	1,8514 (1,8482)	8,99 (7,11)
90—80	95	7,250,000	7,900	1,8510	8,75
70	73	7,190,000	39,000	1,8511	8,81
80—50	45	4,780,000	6,000	1,8490	7,59
90—80	60	5,800,000	10,000	1,8491	7,63
110—60	65	4,800,000	12,000	1,8508	8,64
100—65	65	4,500,000	10,000	—	—
100—85	60	4,300,000	11,000	—	—
105—70	60	4,120,000	7,000	1,8518	9,23
100—80	55	4,310,000	8,550	1,8520	9,80
98—75	60	4,520,000	7,200	1,8510	8,75
80—65	68	4,400,000	9,600	1,8500	8,15
100—80	75	5,515,000	6,400	—	—
90—70	73	4,870,000	37,950	1,8560	8,51
100—70	45	3,800,000	9,250	1,8492	7,68
70	50	4,200,000	15,000	—	—
90—75	60	4,300,000	9,000	—	—
80—70	65	4,200,000	10,070	—	—

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Visco- sität
19	Ladislaus J.	3	Scrophulosis	7
20	Felix G.	11	Vagotonia	7
21	Helene S.	11	Vagotonia	7
22	Sophie W.	11	T.b.c. pulmonum	6
23	Irene M.	8	T.b.c. pulm. intestin.	6
24	Leokadie N.	7	Adenopathia	6
25	Leokadie O.	13	T.b.c. arctic.	6
26	Casimir J.	7	Pneum. cat.	6
27	Irene S.	10	Pleuritis	6
28	Ladislaus Z.	7	Pleuritis	6
29	Eduard K.	10	Pleuritis	6
30	Benjamin W.	2	Pert. Pneum.	6
31	Stanislave K.	5	Typhus abd.	6
32	Haline S.	4	Typhus abd.	6
33	Chaim R.	3	Typhus abd.	6
34	Leisor R.	8	Typhus abd.	6
35	Lola L.	13	Nephritis	6
36	Hedvig S.	2	Nephrit. haemorrh.	6
37	Ladislaus Z.	7	Colitis chr.	6
38	Franz F.	10	Edoc. sept.	6
39	Chaja F.	11	Vagotonia Lues cong.	6
40	Benjamin G.	10	Vagotonia	6
41	Wanda S.	11	Vagotonia	6
42	Sophie U.	11	Vagotonia Lues cong.	6
43	Elisabeth P.	13	Vagotonia Lues cong.	6

erhöhte Viscosität im Verlaufe der angeborenen Cyanose von der Polyglobulie den roten nicht den weissen Blutkörperchen zuzuschreiben ist. Im Falle 2 = 7,250,000, im Falle 5 = 5,800,000 r. B. In diesen beiden Fällen zeigte die Refraktometrie in Übereinstimmung mit Lautenbacher, keine Verdickung des Blutes. Im ersten Falle R. 1,3510 (8,75 %), im zweiten 1,3491 (7,63 %).

Blutdruck	Hemoglobin %	Rothe Blutkörper	Weisse Blutkörper	Refraktom. Index	Eiweiss %
100—70	70	4,680,000	14,400	—	—
96—75	62	4,500,000	7,200	1,8510	8,75
120—70	76	4,500,000	11,800	—	—
110—60	68	4,500,000	12,100	1,8506	8,51
92—75	65	4,160,000	4,600	—	—
115—70	65	4,000,000	11,000	—	—
90—70	60	3,800,000	9,200	1,8510	8,75
100—70	64	4,300,000	11,200	—	—
100—70	52	4,030,000	8,800	—	—
75—50	54	3,180,000	8,400	—	—
90—70	58	4,020,000	9,200	1,8496	7,91
85	62	5,820,000	17,600	1,8478	6,85
70—60	62	4,070,000	7,200	—	—
80—50	72	4,900,000	7,100	1,8492	7,68
70—60	68	4,320,000	9,020	—	—
65	60	4,520,000	8,200	1,8495	7,85
120—60	70	4,170,000	6,000	1,8500	8,15
80	56	4,200,000	10,400	1,8510	8,75
100—60	64	4,200,000	7,100	—	—
90—70	45	3,200,000	6,200	—	—
100—60	78	4,850,000	10,400	1,8508	8,34
85—75	75	5,720,000	7,500	1,8510	8,75
100—80	76	4,690,000	11,800	—	—
100—80	68	4,900,000	8,000	1,8500	8,15
100—70	80	5,000,000	13,400	1,8508	8,64

Die Abhängigkeit der Viscosität des Blutes von der Höhe des Refraktometerindex bleibt noch offen. Bei einem normalen Menschen besteht nach NÄGELI ein gerades Verhältniss zwischen Viscosität des Blutes und Eiweissgehalt des Serums. Auf Grund unseres Materiales können wir nicht das Gleiche behaupten.

Im Falle 4, Tab. I, entspricht dem hohen Refraktometer-
13—2879. *Acta paediatrica*. Vol. VIII.

index 1,3517 (9,17 % Eiweiss) eine geringe Viscosität. Der Fall von Bauchtyphus, N. 4, Tabell II, bringt das Gegenteil auf und zwar entspricht dem Index 1,3490 (7,59 % Eiweiss) eine erhöhte Viscosität (9). Das Bestehen eines direkten Verhältnisses zwischen Viscosität und Albuminaemie wird auch durch andere Autoren bezweifelt.

Wie dem auch sei, so geht aus unseren Beobachtungen hervor, dass wir in 2 Fällen einer Leukämie (myelotischer bzw. lymphatischer) bei normalem Refraktometerindex eine erhöhte Viscosität festgestellt haben, die wir in ursachlichen Zusammenhang mit der Polyglobulie der w. B. bringen müssen. Nach DUMITRESCO-MANTE u. ALEXANDRESCO besteht kein Zusammenhang zwischen Viscosität und der Zahl der w. B., wohl aber zwischen Viscosität und Polyglobulie der r. B. Über die Viscosität des Blutes während der Leukämie erwähnen die oben genannten Autoren nichts. Erhöhte Viscosität bei Leukämie war früher nicht bekannt,

Im Falle 3, Tab. II, hatten wir wieder eine erhöhte Viscosität, 10, bei gleichzeitiger Polyglobulie der R. und W. Blutkörperchen. Es handelte sich in diesem Falle um eine Verätzung des Schlundes mit Kalilauge, also um eine vorübergehende Polyglobulie, wahrscheinlich eine toxische; der Refraktometerindex zeigt in diesem Falle keine Blutverdickung. Histologische Veränderungen der r. B. treten bei Polyglobulie nicht ein.

Erhöhte Viscosität des Blutes wurde ferner bei chronisch Lungenkranken, also bei Fällen mit offener Tuberkulose (Viscosität 7—8), bei Pleuritis oder bei Pneumonie im Anschlusse an Keuchhusten (6—7) von uns beobachtet. Bei allen diesen Kranken muss, im Zusammenhange mit dem anatomischen Charakter des Leidens, eine Kreislaufstörung mit geringerer oder grösserer venöser Stauung bestehen.

Erhöhte Viscosität bei normalem Blutdruck zeigte auch ein an pyämischer Pericarditis (N. 38, Tab. II) und ein an haemorrhagischer Nierenentzündung mit Herzhypertrophie (N. 36, Tab. II) erkranktes Kind.

In diesen Fällen handelt es sich um eine sekundäre Hyposphyxie, die durch Herz- oder Lungenkrankheit bedingt war.

Eine besondere Gruppe bilden die Typhuskranken zur Zeit der Rekonvaleszenz. Im Anfange der Erkrankung zeigten die Patienten keine vermehrte Viscosität; diese trat erst nach einer gewissen Dauer der Infektion als ein direkter Ausdruck der Ermüdung des Kreislaufsystems auf.

Der Rest der Fälle gehört zu der primären aktiven Hyposphyxie; diese umfasst verschiedene Typen der Neuropathen auf luetischer Basis, sowie Idiopathen. Es sind Astheniker, die häufig nervöse Verdauungsstörungen, positives Chwostek'sches Phaenomen, sowie auch Störungen des Gefäß-vegetativen Gleichgewichtes in der Richtung der Vagotonie haben. Einen besonderen Typus bildet der Kranke mit Osteopsathyrosis, welcher eine erhöhte Viscosität, die durch angeborene Knochenbrüchigkeit und Verfettung bedingt ist, zeigt (N. 10, Tab. II). Es ist ein pseudoennuchoidaler Typus, also ein Individuum mit Dysfunktion der innensekretorischen Drüsen. Das absolute Fehlen jeglicher Bewegung, welches durch die Deformation des Skelettes bedingt war, hat in diesem Falle zur Erhaltung der Hyposphyxie beigetragen.

Im vorigem Jahre hat einer von uns (MIKULOWSKI) bei Beschreibung seines neuen vasculo-endocrino-vegetativen Komplexes mit Zylindrurie, den engen Zusammenhang zwischen Hyposphyxie und Hypokrinie deutlich nachgewiesen. Was in dieser Symbiose der Komplexe primär ist, ist schwer zu bestimmen. In der Mehrzahl der Fälle schafft wahrscheinlich die Hyposphyxie die Bedingungen für den verlangsamten Blutkreislauf, wodurch die mit Blut schlechter versorgten innensekretorischen Drüsen leiden, was dann eine grössere oder geringere Funktionsstörung der Drüsen nach sich zieht.

Es unterliegt keinen Zweifel, dass ähnlich wie die Hyposphyxie bei den Herz- und Lungenkranken der Ausdruck einer Funktionsstörung des rechten oder linken Herzens ist, so ist die Hyposphyxie bei Neurotonikern ein Zeichen der Kreislaufstörung, die durch die Herabsetzung des Gefäß-vegetativen Tonus bedingt ist. Solche Kranke erfordern eine Behandlung

mit stimulierenden Mitteln. Da die als Folge der Kreislaufstörung auftretende Überladung des Blutes mit Kohlendioxyd, die direkte physikalische Ursache der erhöhten Viscosität des Blutes ist — so drängt sich die logische Folgerung heran, dass solche Kranke, abgesehen von spezifischer (Lues) und symptomatischer Behandlung, auch durch Sauerstoffdarreichung, die eine physio-pathologische Bedeutung hat, behandelt werden sollen. Die in unserem Spital unternommenen Versuche mit subkutaner Sauerstoffdarreichung (Apparat d'Agasse-Lafont et Douris) zeigen in einer ganzen Reihe von Fällen, wo im Anschlusse an Pneumonie oder einer anderen Infektionskrankheit schwere Herzinsuffizienz auftrat, eine deutliche Heilwirkung des Sauerstoffes. Dieser beseitigt die Cyanose, hebt den herabgesetzten Blutdruck, führt zur Hebung des Haemoglobingehaltes, verlangsamt den Puls, hebt die Amplitude der Atmung, setzt die Viscosität des Blutes herab und führt zur Besserung des subjektiven Befindens und des psychischen Zustandes des Kranken.

Folgerungen.

Die Viscosität des Blutes wurde mit dem Hess'schen Apparat gemessen; gleichzeitig wurde der Blutdruck bestimmt und das Blut klinisch untersucht.

Auf Grund von 100 Untersuchungen wurde festgestellt, dass die normale Blutviscosität 1:5 beträgt.

Herabgesetzte Viscosität wurde bei Anaemie beobachtet.

Eine erhöhte Viscosität bei gleichzeitig bestehendem niedrigem oder normalem Blutdruck, der s.g. Martinet'sche Komplex, ist eine ziemlich häufige Erscheinung bei Kindern und spricht für eine Störung des arteriellen Kreislaufes oder eine Schwäche des Herz-arteriellen Systems. Wir begegneten diesem Komplex bei Leukämie, bei Herzinsuffizienz bedingt durch einen Klappenfehler, bei chronischen Lungenleiden, in der Rekoneszenz nach schweren Infektionskrankheiten, bei Astenie auf Gefäss-vegetativer Basis.

Literatur.

1. BRÜNING, H., Lehrb. d. Unters. am Kranken des Kindes. Stuttgart 1921.
 2. LUCIEN COGNET, Thèse. Paris 1926.
 3. DUMITRESCO-MANTE et ALEXANDRESCO. Paris. Méd. 25 Sept. 1926.
 4. MARTINET, A., Energétique clinique. Paris 1925. Masson.
 5. —, Diagnostic clinique. Paris 1925. Masson.
 6. MIKULOWSKI, W., Pedjat. Polska. B. VI. z. 4. 1926.
 7. —, Pedjat. Polska. B. VI. z. 5. 1926.
 8. —, Polska Gaz. Lekarska. 1926. Seite 881.
 9. —, Arch. de Méd. des enfants. B. XXX. N. 3.
 10. —, Monatschr. f. Kindk. B. 35. 1927.
 11. —, Archives of Ped. Vol. XLIV. N. 6. 1927.
 12. —, Folia Clin. Vol. II. Fasc. III. 1927.
 13. —, Nowiny Lek. Hft. 22. 1927.
 14. NÄGELI, Verhandl. d. deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1913.
-

Contribution to the Question of the Percentage of Calcium and Phosphorus in the Cerebro-spinal Fluid in Spasmophilia.

By

SVEN INGVAR.

Docent in Neurology, University of Lund.

The following investigation is a link in the series being carried out since several years past by Professor AF KLERCKER at his Clinic respecting the condition of calcium and phosphorus in the blood of rachitic and spasmophilic children. (See »Proceedings of the Scandinav. Congress for Pediatrics», Kristiania, June 1924.) The chief object in view is to ascertain whether the lack of calcium in blood-serum that several authors have been able to demonstrate as a constant symptom in spasmophilia can also be established in the case of the cerebro-spinal fluid. On the whole the literature can still be denoted as far from rich in information concerning the chemical composition of the cerebro-spinal fluid in infants. Every inquiry in this field conducted with precise methods must therefore possess ist value. The methods applied in this investigation are those given in AF KLERCKER's work (l.c.).

The calcimetric method used is that of DE WAARD. The calcium was precipitated direct from 2 c.c. of respectively serum and cerebro-spinal fluid as oxalate and was quantitatively determined by titration with s/100 KMnO_4 solution.

For the determination of the phosphorus content a somewhat modified IVERSEN's Method was utilized. 2 c.c. of re-

spectively serum and cerebro-spinal fluid were used for each calculation. Whereas the serum was treated with muriated picric acid and filtered before combustion, the cerebro-spinal fluid was burned direct. The values given for blood-serum accordingly refer to so-called acid-soluble phosphorus. Double tests of cerebro-spinal fluid, which were made in some cases, both with combustion after precipitation by picric acid and with direct oxidation, gave practically speaking identical values for phosphorus, which is doubtless to be ascribed to the absence of phosphatides in cerebro-spinal fluid. For this reason the phosphorus values in blood-serum and cerebro-spinal fluid, despite the technical divergence respecting the latter, should permit of a direct comparison.

In the great majority of cases double calculations were made and these gave to a high degree corresponding values.

Discussion.

In 9 examined cases (Group I) presenting distinct symptoms of spasmophilia the percentage of calcium in the cerebro-spinal fluid varied between 3,38 min. and 4,89 max. The latter value was found in a patient (No. 2), who 2 days after the lumbar puncture showed a normal Ca-content in the blood and who was discharged healthy 7 days after the puncture. We are accordingly justified in reckoning the calcium figure of this patient as a normal value.

If we leave this patient out of account, we find a mean value of Ca-content for the remaining 8 patients of 4,28 mgm. per 100 c.c. of cerebro-spinal fluid.

If we, however, examine the second group of cases, which did not present spasmophilic symptoms, we find that here the Ca-values are higher. Values exceeding 5 are found here. The difficulty of finding indubitably healthy cases in a clinical department is manifest, but Cases 1, 2 and 8 may undoubtedly be considered as healthy. Their cerebro-spinal fluid shows respectively 5,23, 5,34, and 5,14 mgm. Ca per 100 c.c. These values agree very well with those that LEICHER found in

Group I. Cases

Clinical Diagnosis	Journal	Born	Entered	Disch.	Weight	Diet	Number	
							Press.	Cells
1. Spasmophilia . . .	51/1924	18/12 22	22/1	2/2	6000	Larosan 100×5	24/1	160
2. Rachitis-spasmoph.	8/1924	12/3 23	7/2	22/1	6000	800 Milk	21/1	9
3. Rachitis-spasmoph.	39/1924	2/2 22	12/1	12/2	8900	600 Milk	4/2	9
4. Spasmophilia-Meningitis	54/1924	20/2 23	22/1 24	12/2 24	8975	800 Milk	4/2	300
5. Spasmophilia . . .	73/1924	14/2 23	14/2 24	2/2 24	6600	Unknown amt. of Milk	14/2	? 6-7
6. Spasmophilia . . .	89/1924	9/2 23	4/2 24	9/2 24	10100	550 Milk	4/2	160
7. Spasmophilia . . .	87/1924	2/2 23	1/2 24	24/2 24	6150	200 Milk	12/2	230
8. Eclampsia Occasional Convulsions . .	104/1924	2/2 23	17/2 24	20/2 24	8600	(Milk ad lib.) Tea	12/2	300
9. Spasmophilia . . .	150/1924	20/7 23	22/2 24		8200		24/2	140

Group II. Cases without Spasmo-

Clinical Diagnosis	Journal	Born	Entered	Disch.	Weight	Diet	Lumbar	
							Press.	Cells
1. Pylorospasm . . .	17/1924	2/10 23	20/11 23	12/2 24	4325	100 Milk	27/1	160
2. Nihil	38/1924	10/2 23	10/1 24	21/2 24	6780	600 Brt. Mk. 200 1/2-milk	20/1	0
3. Meningitis tbc. . .	27/1924	8mths.	22/12 24	11/2 24	7600	660 Milk	7/2	200
4. Meningitis (tbc?) .	52/1924	3 years	22/1 24	2/2 24	13700		7/2	? 146
5. Eczema Exsudat. diathesis	56/1924	2/2 23	24/1 24	20/2 24	6570	550 Milk	22/2	300
6. Hydroceph. int. . .	76/1924	6/7 23	20/2 24	10/2 24	9300	800 Milk		190
7. Nephrit. acuta . .	114/1924	22/11 22	22/2 24	22/2 24	8550	Milk ad lib.	22/2	80
8. Nihil	92/1924	21/1 24	6/2 24	22/2 24	3500	375 Milk	20/2	160
9. Cured Dyspepsia .	309/1924	24/2 24	9/2 24			Albumin.-mk. 150×5	2/2	0

of Spasmophilia

Puncture			Blood-serum		Mechanical and Electrical Irritability at Time of Lumbar Puncture								Rachitis establ. by X-Rays
Nonne	Ca	P	Ca	Acid. sol. P.	Trousseau	Facialis	Peroneus	K.C.C.	K.O.C.	K.C. Tet.	A.C.C.	A.O.C.	
Not made	4,35	2,78	$\frac{23}{1}$	5,7	4,9	pos.?	neg.	neg.	3,9	>6			+ $\frac{14}{2}$
neg.	4,87	2,45	$\frac{27}{1}$	7,28	4,96	$\frac{22}{1}$	neg.	neg.	2,2	>6			
neg.	4,50	2,41	$\frac{23}{1}$	10,2	6,9	$\frac{14}{1}$	+++	pos.	1,2	3,7			
				9,65	9,22	$\frac{4}{2}$	(+)	pos.	2,3	>6			+ $\frac{16}{1}$
	4,45	2,58		5,75	5,48		+	pos.	0,7	2,9			
neg.	4,55	2,81	$\frac{14}{2}$	7,8	5,1	pos.	++	pos.	0,7	3,2			+ $\frac{16}{2}$
neg.	4,12	2,66	$\frac{4}{2}$	6,6	6,5		+	neg.	2,4	>6			
neg.	4,40	2,50	$\frac{20}{3}$	8,7	4,7		++	neg.	1,0	3,4			+ $\frac{21}{3}$
neg.	4,45	2,40							2,2	>6			
neg.	3,88	2,85	$\frac{23}{3}$	5,5	4,8	trace	+	?	1,0		3	2,5	+ $\frac{25}{4}$

philic Symptoms. Normal Cases.

Puncture			Blood-serum		Mechanical and Electrical Irritability at Time of Lumbar Puncture								Rachitis establ. by X-Rays
Nonne	Ca	P	Ca	Acid. sol. P.	Trousseau	Facialis	Peroneus	K.C.C.	K.O.C.	K.C. Tet.	A.C.C.	A.O.C.	
neg.	5,23	2,50											
neg.	5,84	2,66	$\frac{27}{1}$	9,08	5,57								
pos.	5,75 ¹	4,94											
neg.	4,81	2,66											
neg.	4,64	2,88											
neg.	5,84	3,87											
neg.	4,95	2,70											
neg.	5,14	2,90				neg.	neg.	>6	>6		>6	>6	Half-listless. Vomiting day before lumbar punct.
neg.	4,65	2,72		9,85	7,00								

¹ Filtered fluid.

healthy adults. LICKINT found a mean value of 5,95 mgm. in adults. Case 3 (Tbc. Meningitis) and Case 6 (Int. Hydrocephalus) also exhibit Ca-values above 5.

The phosphorus values in the two groups vary considerably less than those for calcium, as indicated in the Tables. In the first group (I) it fluctuates between 2,35 and 2,81 (average 2,44). If in the latter group (II) Cases 3 and 6 with undoubtedly pathological fluids are left out of account, a somewhat higher average of 2,71 is obtained.

The P-content in the cerebro-spinal fluid seems to be considerably more constant than in blood-serum, which can be seen from Group I, where the P-values for the latter range from 9,22 to 4,70.

An examination of the Ca-value in the blood within the spasmophilic group shows in most of the cases the reduction of the Ca-mirror so characteristic of this disorder. According to KRAMER, TISDALL and HOWLAND this lies in active spasmophilia below 7,5; according to AF KLERCKER the poverty of calcium in the serum attains on an average such dimensions that almost only one half of the normal amount remains. The investigations of the last-mentioned observer show in fact an average figure of 6, while the normal average is 10,1.

All the cases in Group I except 2 (see above) and 3 show Ca-values below the critical figure given by the above-mentioned American authors. Cases 1, 4 and 9 afford the lowest values (5,7, 5,75 and 5,5 resp.).

It has been stated above that the mean Ca-value for the cerebro-spinal fluid in the spasmophilia group was 4,28. Even if the highest Ca-value found in normal cerebro-spinal fluid, viz. 5,34 in Case 2 of Group II, is taken as a standard, the reduction of calcium in the cerebro-spinal fluid within Group I does not, even in the case that gave the lowest value (Case 9), appear so large as the average reduction found in the blood by AF KLERCKER. Cases 1 and 4, which show a Ca-figure of 5,7 in the serum, gave 4,35 and 4,45 respectively for the cerebro-spinal fluid. Whereas here the Ca-reduction in the blood approaches 50 %, it is thus considerably less in the cerebro-spinal fluid.

An examination of the other cases within Group I reveals the same condition.

From this it can be concluded that the severe decalcification of blood-serum, which is characteristic for spasmophilia and which has been emphasized by AF KLERCKER and others as an exceedingly important diagnostic sign in certain cases, is not universal, i.e. equally severe in all body fluids. Though it can be shown in the cerebro-spinal fluid, it here attains considerably lower degrees.

Recently MALMBERG has shown that in spasmophilia the decalcification of the contents of cutaneous cantharidine vesicles is parallel to that of the serum. This rule does not hold for the cerebrospinal fluid.

References.

- IVERSEN, P.: Zur Bestimmung des Phosphorgehalts kleiner Mengen von Blut und Plasma. *Biochem. Zeitschr.* 103: 22, 1920.
- KRAMER, B., TISDALL, F. F., and HOWLAND, J.: Observations on Infantile Tetany. *Am. J. diss. child.* 22: 431, 1921.
- AF KLERCKER, KJ. OTTO: Erfarenheter i fråga om kalk- och fosforbestämningar i blodet vid rachitis och spasmodi. *Förhandl. vid Nord. kongress. f. pediatrik.* Kristiania. June 1924.
- LEICHER, HANS: Calciumbestimmungen im Liquor cerebrospinalis des Menschen. *Deutsch. Arch. f. klin. Medizin.* Bd. 141. 1923, p. 196.
- LICKINT, FRITZ: Der Calciumgehalt des Liquor cerebrospinalis. *Klin. Wochenschrift.* 1926. Bd. 5, Hft. 13.
- MALMBERG, H.: La teneur en calcium des liquides des tissus dans les états spasmophiles et non spasmophiles. *Acta Paediatrica* Vol. VI. 1926. 241.
- DE WAARD, D. J.: Mikrocalciumbestimmung direkt in Serum. *Biochem. Zeitschr.* 79: 186, 1919.

Manifeste Spasmophilie bei einem 5-jährigen Kinde.

Von

JACOB ABLMANN.

Die Spasmophilie ist eine Krankheit, die wie bekannt hauptsächlich bei Säuglingen vorkommt und ihr Frequenzmaximum während des 2. und 3. Halbjahres erreicht. Aber auch vor und nach diesem Alter stösst man oft auf Fälle dieser Krankheit. Manifeste Spasmophilie nach dem 3. Lebensjahre dürfte jedoch ziemlich selten sein, und in der Literatur sind nicht viele Beispiele von typischer Spasmophilie bei älteren Kindern erwähnt.

Am hiesigen Kinderkrankenhause war früher ein Fall von typischer Spasmophilie bei einem 3 $\frac{1}{2}$ -jährigen Kinde behandelt worden, das auf die gewöhnliche antispasmophile Therapie zur Genesung kam. Ein anderer Fall — mit schwerer Tetanie bei einem 10-jährigen Kinde, das als Säugling Spasmophilie gehabt hatte — wird von FISCHL erwähnt. In den letzten zwei Jahren hatte der Pat. JACKSONähnliche Epilepsie gehabt, auf die Phosphorlebertran von frappierender therapeutischer Wirkung war. Die von STHEEMANN beschriebenen Formen von Spasmophilie bei älteren Kindern dagegen weichen wesentlich vom typischen Krankheitsbilde ab, indem hier die neuropathischen Symptome dominieren. In sämtlichen von ihm beschriebenen Fällen dürfte es sich um neuropathische Kinder handeln, deren Krankheitsbild nicht zur Spasmophilie zu rechnen ist.

Dass Spasmophilie bei gewissen Krankheitszuständen älterer Kinder auftreten kann, ist bekannt. So hat PIPPING einen

Fall von intestinalem Infantilismus bei einem Kinde mitgeteilt, das im Alter von 7 Jahren während einer Exazerbation der Darmkrankheit manifeste Spasmophilie-symptome mit ausgeprägten Karpopedalspasmen bekam. Der von ROHMER beschriebene Fall von manifester Spasmophilie eines 6-jährigen Knaben, bei dem die Symptome einer Injektion von Parathyreoideaextrakt wichen, dürfte gleichfalls als symptomatische Tetanie aufzufassen sein, da der Knabe zu dieser Zeit an ausgesprochenen urämischen Symptomen litt und an Urämie infolge einer doppelseitigen Hydronephrose starb.

Auch bei Erwachsenen kommt bekanntlich Tetanie vor, besonders im Zusammenhang mit Pylorusstenose und Gravidität. Fälle von Spasmophilie bei Erwachsener sind u. a. von MICHELI und SAHLGREN näher beschrieben worden.

Als Beitrag zur Kasuistik der manifesten Spasmophilie bei älteren Kindern will ich folgenden Fall mitteilen, der kürzlich am Gotenburger Kinderkrankenhause in Behandlung stand.

H. H., Knabe, 5 Jahre 3 Mon. alt, aufgenommen in die Medizinische Abteilung des Krankenhauses am 7.II. 1927.

Das Kind ist das sechste von acht Geschwistern und kam ausgetragen, durch eine normale Geburt zur Welt. Die ersten Monate bekam er die Brust, später gemischte Kost mit höchstens 2 dl Milch täglich. Kinderkrankheiten hatte Pat. nicht durchgemacht. Hereditär nichts von Interesse. Im Alter von 10 Monaten Spitalsbehandlung unter der Diagnose Bronchitis und Eczema + Rachitis. In der Krankengeschichte aus dieser Zeit findet sich keine Angabe darüber, ob er damals Spasmophilie-symptome aufwies.

Sonst war Pat. völlig gesund gewesen bis zum November 1926, von welcher Zeit an er nach Angabe der Mutter einige Male in derselben Weise erkrankt war wie bei der jetzigen Aufnahme mit *tonischen Krämpfen in Händen und Füßen und Laryngospasmus*. Die Symptome pflegten jedoch nach einigen Tagen ohne jegliche Behandlung zurückzugehen. Eine Infektionskrankheit hatte der Knabe in dieser Zeit nicht durchgemacht. Die letzte Woche, bevor er in das Spital gebracht wurde, war er wieder in der oben beschriebenen Weise mit Karpopedalspasmen und Laryngospasmus erkrankt. Da die Erscheinungen diesmal nicht von selbst verschwinden wollten, suchte die Mutter am 5.II. 1927 mit

ihm die med. Poliklinik auf. Der Knabe hatte zu dieser Zeit *typische, stark ausgesprochene Tetanie in Händen und Füßen sowie Fazialisphdn.* + + +. Aus irgendeinem Grunde konnte er an diesem Tage nicht ins Krankenhaus aufgenommen werden, bei seiner Wiederkehr am 7.II. kam er aber zur Aufnahme. Für die Zwischenzeit hatte die Behandlung in Nahrungskarenz, Lebertran und Calc. brom. 6×1 g bestanden.

Status am 7.II. 1927: Pat. ist ein 102 cm grosser Knabe mit etwas untersetztem Körperbau. Haut blass, sonst normal. Körperfülle und Muskulatur von Durchschnittsmass. Pat. ist ruhiger und stiller, als es Kinder seines Alters im allgemeinen zu sein pflegen. Die psychische Entwicklung erweist sich, nach Binet-Simon geprüft, als seinem Alter entsprechend. Stimme normal, Thyreoidea desgleichen. Testes in das Skrotum hinabgestiegen. Augenuntersuchung zeigt sämtliche Medien klar und den Augenhintergrund beiderseits normal. Magensaftuntersuchung ergibt normale Verhältnisse. Blut: Hb. 78 %. Rote Blutk. 4 630 000. Weisse Blutk. 7 100, davon Lymph. 38 %, Neutroph. 53 %, Eosinoph. 3,5 %, Überg. 3 %, grosse Mononukl. 2,5 %. Blutzucker-gehalt 0,09 %. Röntgenaufnahme zeigt an der Sella turcica nichts Abnormes, an den Handgelenken normale Entwicklung der Knochenkerne ohne Anzeichen einer zur Zeit bestehenden Rachitis. Wa R im Blute neg. In Urin und Fäzes nichts Bemerkenswertes.

Bei der Aufnahme lagen keine manifesten Spasmophiliesymptome vor. *Fac. Phän.* + + +. *Per. Phän.* +, Trousseau Phän. —. *Galv. Untersuchung:* K.S.R. 1,0—K.Ö.R. 3,2. A.S.R. 1,0—A.Ö.R. 3,4 m Amp. Am 8.II., also am folgenden Tage, waren Faz. und *Per. Phän.* weiterhin pos., K.Ö.R. bei 1,8 m Amp. Darnach, bis zum 16.II. war K.Ö.R. < 5 m Amp. *Per. Phän.* und Trousseau Phän. negativ, während das Faz. Phän. sich pos. verhielt.

Nach dem 17.II. war der untere Fazialzweig, besonders auf der linken Seite, zwar wiederholte Male mechanisch reizbar, die galvanische Untersuchung zeigte aber einen Wert von > 5 m Amp. für K.Ö.R.

Manifeste Spasmophiliesymptome wurden nach dem 5.II. nicht beobachtet.

Der Kalkwert des Blutes nüchtern untersucht, der am 14.II. 8,95 mg % war, betrug am 27.II. 11,98 mg % und am 11.III. 12,5 mg %.

Am 2.III. Hyperventilationsversuch, wobei der Wert für K.Ö.R., der vor dem tiefen Atmen > 5 m Amp. gewesen war, nach 10 Min. tiefen Atmens auf 2,8 m Amp. sank, und das Faz. Phän. pos. wurde. Am 3.III. 2 Teelöffel Bikarbonat auf nüchternen Magen, wonach den grössten Teil des Tages hindurch ziemlich dicht aufeinanderfolgende galv. Untersuchungen vorgenommen

wurden. Die ganze Zeit lag die K.Ö.R. über 5 m Amp., Fac. und Per. Phän. waren neg. Am 9.III. bekam Pat. 50 mg Glykose. Die Blutzuckerkurve verhielt sich normal.

Die Behandlung während des Aufenthaltes im Krankenhause bestand in milchfreier gemischter Kost und Lebertran. Das Kind bekam nach der Aufnahme weder Kalk noch Salmiak.

Am 12.III. 1927 wurde Pat. gesund entlassen.

Als ich ihn am 22.III. wiedersah, war er weiter vollständig symptomfrei.

Es handelt sich hier also um ein Krankheitsbild mit den manifesten Spasmophiliesymptomen Karpopedalspasmen und, nach der Beschreibung der Mutter zu urteilen, Laryngospasmus. Hinzu kommen pos. Fazialis- und Peroneusphänomen sowie der unter 5 m Amp. liegende Wert der K.Ö.R. bei galvanischer Reizung des N. medianus. Diese Symptome nebst dem niedrigen Kalkwert des Blutes müssen die Diagnose Spasmophilie als sicher erscheinen lassen. Das Krankheitsbild unterschied sich in keinem Punkt von dem der Säuglingsspasmophilie.

Von den eben genannten Symptomen hat das Faz. Phänomen an und für sich keine Bedeutung für die Diagnose Spasmophilie bei Kindern über dem Säuglingsalter. Natürlich muss dieses Symptom auch bei Spasmophilie älterer Kinder positiv sein, es ist aber viel öfter durch andere Ursachen, vor allem Neuropathie, veranlasst.

Das nächst dem verminderten Kalkgehalt im Blut wichtigste diagnostische Symptom ist die erhöhte Reizbarkeit der peripheren Nerven durch den galvanischen Strom. Stark erhöhte Reizbarkeit mit niedrigen Öffnungswerten muss wohl als ein Spasmophiliesymptom betrachtet werden. Eine scharfe Grenze zwischen physiologischen und pathologischen Werten dürfte sich schwer ziehen lassen. Die Werte um 5 m Amp. für die K.Ö.R. werden als Grenzwerte betrachtet, denen nur im Zusammenhang mit anderen Symptomen diagnostische Bedeutung beigemessen werden kann. Im hier vorliegenden Falle lag die K.Ö.R. jedoch sehr tief, bei 1,8 m Amp., einem sicher pathologischen Wert.

Nicht selten manifestiert sich die Krankheit, ohne dass eine äussere Ursache bemerkt werden kann, und auch in diesem

Falle war kein auslösendes Moment zu finden. Weder Infektionskrankheiten noch Diätfehler, Hyperventilation, Einnehmen von Alkali, Phosphat oder dergl. finden sich in der Anamnese.

Allem Anschein nach handelt es sich hier also um eine Spasmophilie im selben Sinne wie die Säuglingsspasmophilie, und die Erscheinungen dürften nicht als symptomatische Spasmophilie zu betrachten sein. In Übereinstimmung hiermit und vielleicht soweit von Interesse, dass sie verdient, hervorgehoben zu werden, ist die Zunahme der Symptome während der Spasmophiliesaison. Ferner ist bemerkenswert, dass der Knabe im Gegensatz zum Verhalten bei Spasmophilie kleinerer Kinder keine Anzeichen einer florierenden Rachitis aufwies.

Literaturverzeichnis.

- BABBOT, JOHNSTON and HASKINS: Gastric acidity in infantile tetany, American Journal of Diseases of Children. Vol. 26, 1923.
- COLLIP: The calcium mobilizing hormone of the parathyroid glands. The Journal of the Amer. Med. Ass. Vol. 88, No. 8.
- COMBY: Tétanie et glandes parathyroïdes, Arch. de Méd. des Enfants. Vol. XIII.
- FISCHL: Tetanie u. tetanoide Zustände im Kindesalter. Zentralbl. f. Kinderheilkunde 1913 V.
- AF KLERCKER u. ODIN: Zur Frage der Genese der sog. Phosphattetanie. Acta Pædiatr. Vol. V.
- KRABBE: De endokrine Kirtlers Sygdomme. Faber, Holst o. Petré: Lærobok i intern medicin III 1922.
- LISSE, SMITH and SHEPARDSON: A case of maternal tetany relieved by parathyroid extract-Collip. The Journal of the Amer. Med. Ass. Vol. 88, No. 7.
- MC CANN: Parathyroid therapy. The Journal of the Amer. Med. Ass. Vol. 88, No. 8.
- MICHEL: Su alcuni casi di tetania degli adulti. Zentralbl. f. Kinderheilk. 1913 VI.
- OPPENHEIMER: The pathological findings in the parathyroids in a case of infantile tetany. Zentralbl. f. Kinderheilk. 1912 I.
- PIPPING: Beitrag zur Kenntnis des intestinalen Infantilismus. Acta Pæd. Vol. III.

ROHMER: Reunion Pédiatrique de Strasbourg. Revue Française de Pédiatrie.
Tome II, No. 6, 1926.

SCHLUTZ: The constitutional diatheses of childhood; neuro-arthritic diatheses;
stat. thymolymphaticus; inflammatory exsudative diathesis; spasmophil-
philia and tetany. Abt's Pediatrics Vol. II.

STHEEMANN: Die Spasmophilie der älteren Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk.
86. Band. 3. Folge. Bd. XXXVI.

TURPIN: La Tétanie infantile, 1925.

Vergleich zwischen dem röntgenologischen Hilusbilde bei Erythema nodosum der Kinder und der Intensität seiner klinischen Hauptsymptome.

Von

U. CARLBORG.

Im Zusammenhang mit dem Auftreten von Erythema nodosum bei Kindern kommen bekanntlich in der Mehrzahl der Fälle Lungenveränderungen vor, die in der Regel zu dem als Epituberkulose bezeichneten Typus gehören. Obgleich von bedeutender Grösse, sind sie doch infolge ihrer zentralen Lokalisation am Lungenhilus oder in dessen Nachbarschaft meist nur röntgenologisch nachweisbar. Diese Veränderungen sind insoweit gutartiger Natur, als sie allmählich auszuheilen pflegen. Die chronische Natur der Hilusverdichtungen (sie bleiben im grossen ganzen durch Wochen und Monate unverändert bestehen) und die nach Ausheilung konstatierten verkalkten Reste dürften genügen um zu zeigen, dass es sich hier nicht um eine gewöhnliche pneumonische oder andere anatomische Veränderung handelt, deren Entstehen nichts mit Tuberkulose zu tun hat. Sie dürften *ätiologisch* am richtigsten als spezifisch tuberkulöse Veränderungen aufzufassen sein, obgleich sie keinen käsigen oder gelatinösen Prozess¹ als Grundlage zu haben brauchen.

Wenn man von dem Prinzip ausgeht, dass jedem Kinde mit einem nennenswerten Grade einer solchen akuten Hilus-tuberkulose eine Behandlung zuteil werden soll, die dem Kinde

¹ WALLGREN: Acta tuberculosea. Bd. 2. 1927.

hilft, der Infektion Herr zu werden, so müssen auch diese Fälle unter rationelle Behandlung kommen.

Da ja bei der Untersuchung eines Erythema nodosum-Falles eine Röntgenuntersuchung nicht immer erreichbar ist, wäre es von Wert, andere Anhaltspunkte für die Beurteilung der Behandlungsbedürftigkeit zu besitzen, die oft mit dem Grade der Hilusveränderungen gleichzustellen ist.

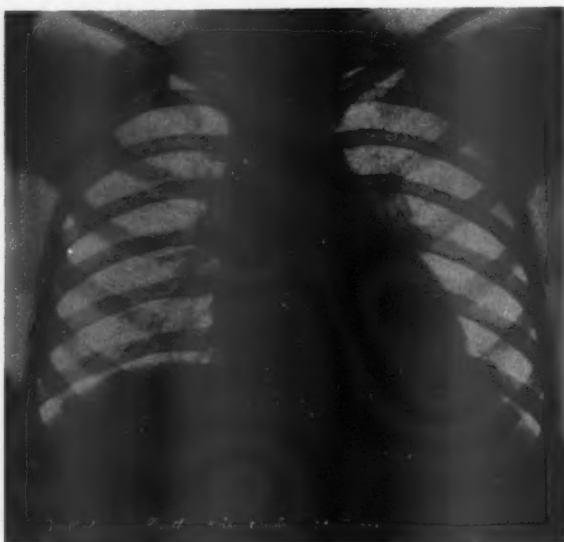


Fig. 1.

In den nachstehenden Zeilen ist ein Versuch gemacht, an der Hand des Materials der Med. Abteilung des Gotenburger Kinderkrankenhauses zu ermitteln, ob zwischen der Grösse der Lungenveränderungen einerseits und andererseits dem Alter des Kindes und den hauptsächlichsten Krankheitssymptomen, Exanthem und Fieber, ein Zusammenhang besteht. Das untersuchte Material besteht aus 110 Fällen von Erythema nodosum, die alle im Verlaufe der Jahre 1923—1926 im Krankenhaus behandelt worden waren.

Bei der Untersuchung wurden die Fälle aus praktischen Gründen in drei Hauptgruppen eingeteilt, wobei die nach Röntgenplatte und Durchleuchtungsbefund beurteilte Grösse der Lungenveränderungen als Kriterium diente. Gruppe I (Ex. siehe Fig. 1) umfasst Fälle ohne oder mit sehr geringen Hilusveränderungen Gruppe III Fälle mit grossen Hilusveränderungen (Ex. siehe Fig. 2), und Gruppe II besteht aus den

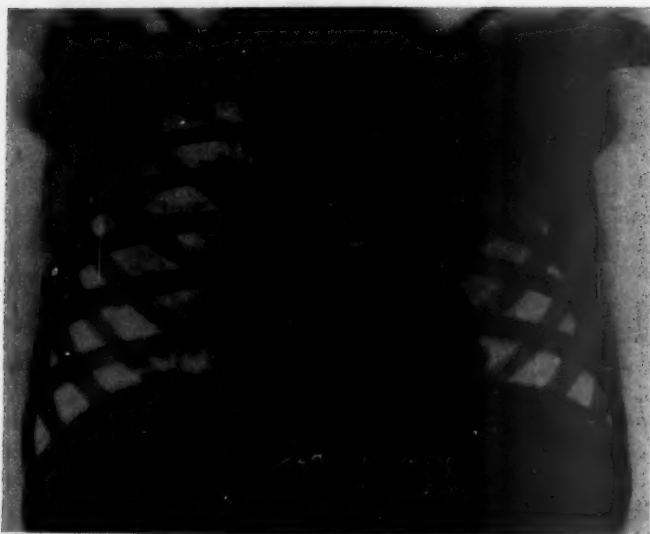


Fig. 2.

dazwischen liegenden Fällen. Einbezogen wurden nur diejenigen Fälle, bei welchen die Röntgenveränderungen den Typus der Hilustuberkulose (Epituberkulose¹) hatten und Anhaltspunkte für Verdichtung anderer Art, z. B. Interlobärpleuritis und ausgebreitete Atelectase, fehlten. Zu den ersten Gruppe gehören 50 Fälle, zu der dritten 29 Fälle. Da die Beurteilung von Variationen des Grades von Hilusveränderungen ja immer

¹ WALLGREN: Acta Paediatrica. Bd. 5. 1926. S. 254.

etwas subjektiv wird, wurden, um eventuelle Fehlbeurteilungen möglichst zu eliminieren, ausschliesslich diese beiden äussersten Gruppen I und III berücksichtigt.

Was zunächst die Beziehung zwischen dem Hilusbilde und dem Alter der Kinder betrifft, so findet man folgendes. Teilt man sämtliche 111 Fälle nach dem Alter des Kindes ein, also unabhängig vom Hilusbilde, so findet man (siehe Tab. I) eine Zunahme der Anzahl der Fälle von Jahr zu Jahr bis zum abgelaufenen 7. Jahr, darnach nimmt die Anzahl der Fälle im grossen ganzen wieder umsomehr ab, je mehr das Alter der Kinder zunimmt. Das Prädilektionsalter für Erythema nodosum scheint also bei 7 Jahren zu liegen.¹

Tabelle I.

Alter Jahre	1	2	3	4	5	6	7	1—7	8	9	10	11	12	13	14	8—14	Summe
Gruppe I	2	2	1	2	4	6	6	23	6	5	5	2	3	3	3	27	50
» II	0	1	2	2	3	1	6	15	3	5	5	1	3	0	0	17	31
» III	1	0	5	4	4	4	4	22	1	1	1	1	1	1	1	7	29

Wenn man zuerst ausschliesslich diejenigen Fälle berücksichtigt, die vor und in dem Alter der Maximalfrequenz (7. Lebensjahr) auftraten, so findet man, dass 22 der Gruppe III angehören, mithin grosse Hilusveränderungen aufweisen, und 23 der Gruppe I mit kleinen oder gar keinen Hilusveränderungen. Es hat also den Anschein, als ob vor dem Schulalter die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind mit Erythema nodosum behandlungsbedürftige Hilusveränderungen hat, ungefähr ebensogross wäre wie die, dass es nur solche hat, die unbeachtet gelassen werden können. Anders verhält es sich nach dem 7. Lebensjahre. Hier hatten nur 7 Kinder grosse Hilusveränderungen und 27 kleine oder gar keine. Im Schulalter scheint also im Durchschnitt jedes 4. bis 5. Kind mit Erythema nodosum eine behandlungsbedürftige Hilustuberkulose zu ha-

¹ LANDAU: Acta Paediatrica. Bd. 6. 1927.

ben, vor dem Schulalter jedes zweite. Ein im Schulalter stehendes Kind hat also in diesem Material ungefähr 2 mal so grosse Aussichten, der unmittelbaren Komplikation mit behandlungsbedürftiger Hilustuberkulose zu entgehen als ein Kind vor diesem Alter.

Geht man von der Gesamtzahl der Fälle in den beiden verglichenen Gruppen aus, so findet man, dass in Gruppe III $\frac{3}{4}$ der Kinder im Alter von 7 Jahren oder jünger sind, während die Kinder in Gruppe I in den beiden erwähnten Altersgruppen nach ihrer Anzahl ziemlich gleich verteilt sind.

Um zu ermitteln, wie sich die Intensität des Exanthems zur Grösse der Veränderungen des Hilusbildes verhält, wurde des Material, soweit es möglich war, je nach Grösse oder Ausbreitung des Exanthems in zwei neue Gruppen eingeteilt. Die mittelgrossen Exantheme wurden nicht miteinbezogen. In einer kleineren Anzahl von Fällen waren die Angaben der Krankengeschichten betreffs der Ausbreitung des Exanthems nicht so detailliert, dass diese Fälle nicht einbezogen werden konnten. Als grosse Exantheme wurden Effloreszenzen von beträchtlicher Ausbreitung und Grösse bezeichnet, die oft nicht nur an Unterschenkel und Armen, sondern auch am Oberschenkel, im Gesicht etc. lokalisiert waren. Als kleine Exantheme bezeichneten wir solche, die nur aus einigen kleinen Effloreszenzen an den Unterschenkeln bestanden. Insgesamt fanden sich 31 grosse und 42 kleine Exantheme, also eine ziemlich gleichmässige Verteilung bezüglich der Grösse der Exantheme.

Werden nun die Exantheme zunächst in Bezug auf ihre Ausbreitung im Verhältnis zum Alter zusammengestellt, so findet man (siehe Tab. II), dass das Zahlenverhältnis zwischen den Fällen mit grossem resp. kleinem Exanthem in den beiden früher gewählten Altersklassen gleich ist. Im Alter von 1—7 Jahren fanden sich bei zusammen 35 Fällen 13 mit grossen Exanthemen (= 37%); im Alter von 8—14 Jahren bei zusammen 26 Fällen 10 mit grossen Exanthemen (= 38%).

Wenn man das Verhältnis zwischen der Grösse des Exanthems und der Grösse des Hilusschattens ohne Rücksicht auf das Alter des Kindes zusammenstellt, findet man ferner, wie

aus Tab. II ersichtlich, dass grosse Exantheme gleich oft bei Kindern mit kleinen wie mit grossen Hilusveränderungen vorkamen, sowie dass kleine Exantheme vielleicht bei kleinen Hilusveränderungen häufiger zu sein scheinen als bei grossen. Dies könnte möglicherweise darauf hindeuten, dass die grossen Exantheme bei ausgebreiteten Hilusveränderungen öfter vorkommen, aber andererseits ist die Anzahl der Fälle so gering, dass keine bindenden Schlüsse gezogen werden können. Unsere klinische Erfahrung spricht auch gegen einen allgemeineren Zusammenhang dieser Art zwischen der Stärke der Hauptphänomene und dem Grade der Hilusveränderungen im erwähnten Alter. Die Ausbreitung des Exanthems scheint also kaum in einem charakteristischen Verhältnis zum Grade der Hilusveränderungen zu stehen.

Tabelle II.

Alter	1 bis 7 Jahre			8 bis 14 Jahre			1—14 Jahre	
Grad der Hilusverdichtung . . .	I	III	I+III	I	III	I+III	I	III
Grosses Exanthem	4	9	13	8	2	10	12	11
Kleines Exanthem	13	9	22	10	6	16	23	15

Endlich wurde die Intensität des Fiebers, das in unmittelbarem Zusammenhang mit der Erythema nodosum-Eruption auftritt und ihr teilweise vorausgeht, auf ihre Beziehung zu den anderen Symptomen untersucht. Unter niedrigem Fieber ist eine kurz dauernde, weniger als eine Woche anhaltende und höchstens einige Zehntelgrade über 38° gehende Temperatursteigerung verstanden, unter hohem Fieber Temperatursteigerung auf 39°—40° mit mindestens einwöchiger Dauer. Die dazwischenliegenden Fälle wurden ausgeschlossen, also nur die hoch- und die schwachfiebernden Fälle berücksichtigt. Auch hier konnten die Krankengeschichten, was die anamnestischen Fieberangaben betrifft, in einer Reihe von Fällen nicht verwendet werden.

Ausser in einem geringen Bruchteil von sämtlichen Fällen war das Fieber kurze Zeit nach Verschwinden des Exanthems auf das Normale heruntergegangen. In zwei Fällen hatte die Exanthemeruption gerade beim Abfall des Fiebers eingesetzt. Bei kaum 10 Fällen hielt das Fieber noch längere Zeit, nach dem Verschwinden des Exanthems an. Diese Fälle waren auf die 3 Hauptgruppen gleichmässig verteilt und bis auf 2 Ausnahmen betrafen sie Kinder im Alter von 5—10 Jahren.

Zusammen fanden sich 22 hochfiebernde Fälle und 31 schwachfiebernde, also eine ziemlich gleichförmige Verteilung des Fiebergrades. Stellt man die Fälle nach dem Verhalten des Fiebers zum Alter zusammen (Tabelle III), so zeigt sich, dass die Anzahl der hoch- und der schwachfiebernden Fälle in den gewählten Altersklassen ungefähr gleich verteilt ist.

Tabelle III.

Alter	1 bis 7 Jahre			8 bis 14 Jahre			1 bis 14 Jahre	
Grad der Hilusver- dichtungen . . .	I	III	I+III	I	III	I+III	I	III
Niedriges Fieber	11	4	15	14	2	16	25	6
Hohes Fieber . . .	3	8	11	5	6	11	8	14

Wenn man ferner das Verhältnis zwischen der Intensität des Fiebers und der Grösse der Hilusveränderungen zusammenstellt (siehe Tab. III), so scheinen Fieber und Hilusveränderung im grossen ganzen in direktem Verhältnis zueinander zu stehen, also öfter hohes Fieber als niedriges bei grosser Hilusveränderung und umgekehrt. Dies tritt in beiden Altersklassen gleich deutlich hervor. Was schliesslich das Verhältnis des Fiebers zur Grösse des Exanthems betrifft, so scheint aus einem Vergleich der Tabellen II und III hervorzugehen, dass bezüglich der kleinen Hilusveränderungen in der Altersperiode vor dem Schulalter Exanthem und Fieber in ihrem Auftreten einen gewissen Grad von Übereinstimmung zeigen. Bei den kleinen

Hilusveränderungen nicht so oft hohes Fieber und grosses Exanthem wie bei den grossen Hilusverdichtungen. Auch hier dürften jedoch wegen der geringen Anzahl der Fälle keine weitgehenden Schlüsse gezogen werden können.

Zusammenfassung.

Eine Prüfung von 79 Erythema nodosum-Fällen, von denen 50 keine oder ganz kleine Hilusverdichtungen, 29 sehr grosse röntgenologische Hilusveränderungen aufwiesen, ergab:

1) dass grosse Hilusveränderungen bei Kindern im Schulalter ziemlich selten sind, bei Kindern vor dem Schulalter dagegen ungefähr gleich häufig wie keine oder kleine röntgenologische Veränderungen;

2) dass Grösse und Ausbreitung des Erythems in keiner augenfälligen Beziehung zum Grade der Hilusveränderung stehen; sowie

3) dass hohes und langdauerndes Fieber bei den grossen Hilusveränderungen erheblich öfter vorkamen als bei den kleinen.

AUS DER KINDERKLINIK DES KAROLINISCHEN MEDICOCIRURGISCHEN
INSTITUTES IM ALLGEMEINEN KINDERHEIME ZU STOCKHOLM, CHEF:
PROF. I. JUNDELL, UND AUS DER PATHOL. ANAT. ABTEILUNG II DES
INSTITUTES, CHEF: PROF. H. BERGSTRAND.

Ein Fall von Lymphogranulomatose bei einem Säugling.

Von **C. W. HERLITZ** und **F. WAHLGREN**.

Die Lymphogranulomatose kommt in allen Lebensaltern vor, doch scheint diese Krankheit laut den Angaben ZIEGLERS und anderer im ersten Lebensjahre selten zu sein. Der jüngste von ZIEGLER gekannte Fall war ein 5 1/2 Monate altes Kind.

Der nachstehende, von uns beobachtete Fall, ein Knabe, der als die Krankheit zuerst auftrat 5 Monate alt war, hat also schon aus diesem Grunde ein gewisses Interesse. Da ausserdem sowohl die klinische Krankengeschichte als das pathologisch-anatomische Bild interessante Abweichungen darbietet von den gewöhnlichen Befunden bei Lymphogranulomatose, schien er uns der Erwähnung wert.

Krankengeschichte.

K. H. B. Knabe, geboren den 11/11 1925, Geburtsgewicht 3500 gm.; im Allgemeinen Kinderheime aufgenommen zum ersten Mal den 18/7 1926 (Journaln:r 1926/348), zum zweiten Mal den 10/2 1927 (Journaln:r 1927/65).

Die Mutter des Patienten litt als Kind an Drüsenschwellungen am Halse. Die Schwellungen fingen im Alter von 7 Jahren an, und im Alter von 11 Jahren wurde sie wegen dieser Krankheit operiert. Sonst hinsichtlich Heredität bzw. Exposition für Krankheiten nichts bemerkenswertes. Der Patient ist der zweite von 2 Kindern. Wurde die ersten 6 Monate bei der Brust ernährt. Nach dem Alter von 6 Monaten bekam das Kind 3 Brustmahlzeiten, dazu

2 Mahlzeiten bestehend aus Kartoffelpurée bzw. Fruchtsuppen ohne Zulagen von Kumilch. Als das Kind 5 Monate alt war, merkte die Mutter »eines Nachmittags«, dass der Hals dick geschwollen war, und zwar konnte sie deutlich pflaumengrosse, ganz unempfindliche Knoten palpieren. Die Mutter behauptet, dass am Morgen desselben Tages nichts abnormes am Halse des Kindes zu beobachten war. Die Drüsen nahmen kaum an Grösse zu und haben sich kaum geändert bis zum Tage der ersten Aufnahme. Die Mutter giebt ausserdem folgende auffallende Angabe: »Mehrere grosse Knoten, welche ungefähr gleichzeitig an der Stirn und an den Schläfen auftraten und welche ungefähr so gross wie Kartoffel waren, verschwanden nach einer einmonatlichen Behandlung mit Lebertran«. Das Kind hat gut gegessen und scheint gut an Gewicht zugenommen zu haben; hat nicht gehustet; es hat keine abnorme Darmerscheinungen dargeboten; die Temperatur des Kindes wurde nicht gemessen, doch machte es auf die Mutter nicht den Eindruck, als ob es Fieber gehabt hätte.

Status bei der ersten Aufnahme, am 18/i 1926. Guter Allgemeinzustand, gut entwickeltes Fettpolster, guter Tonus, Haut ohne Veränderungen. Keine Craniotabes und auch sonst keine

Zeichen von Rachitis. Zähne $\frac{4}{2}$. Reflexe normal; Pupillen normal. Keine gesteigerte mechanische Reizbarkeit. Lungen und Herz ohne Befund. Beiderseitiger Kryptorchismus. Psychische Entwicklung normal (das Kind fixiert, greift nach Gegenständen, steht mit Stütze).

Zu beiden Seiten in der Occipitalregion mehrere, hasselnuss-grosse Drüsen, die linken etwas grösser als die rechten. Mehrere hasselnussgrosse Drüsen hinter den Ohren. Die preaurikulären Drüsen hasselnussgross; an beiden Kieferwinkeln ein gut mandarin-grosses Paket von harten unempfindlichen, nicht fluktuierenden, von einander abgrenzbaren Drüsen (an der rechten Seite etwas grösser als an der linken). An vielen Stellen über den Tumoren sieht man durchschimmernde Venen. In der rechten Achselhöhle ein paar bohnen-grosse Drüsen. In den beiden Leisten mehrere bohnen-grosse Drüsen. Die Tonsillen vergrössert. Keine Vergrösserung von Leber oder Milz. Keine Haut- oder Schleimhautblutungen. Die Blutuntersuchung ergab: Hämoglobin 54 % (Sahli), rote Blutkörperchen 3 900 000, weisse Blutkörperchen 5 800. Die Differentialrechnung der weissen ergab: polynukleäre neutrofile Leukocyten 61 %, eosinofile 2 %, basofile 0,4 %, Lymphocyten 21 %, grosse Lymphocyten (Myelocyten?) 2 %; Mononukleäre und Übergangsformen 14 %. In den nächsten Tagen nach der Aufnahme wurde Pirquets und Moros Tuberculinreaktion sowie die Was-

sermannsche Reaktion ausgeführt. Alle ergaben aber negatives Resultat. Mantoux' Tuberculinreaktion wurde ausgeführt mit 1 mgm Tuberculin Ende Juli, mit 2 mgm Tuberculin am 12. August und mit 3 mgm Tuberculin am 16. August und zwar immer mit negativem Ergebnis. (Am $30/10$ wiederholte Tuberkulinproben nach Pirquet und Moro fielen ebenfalls negativ aus.) Am $17/7$ wurde eine Röntgenaufnahme gemacht, und diese ergab

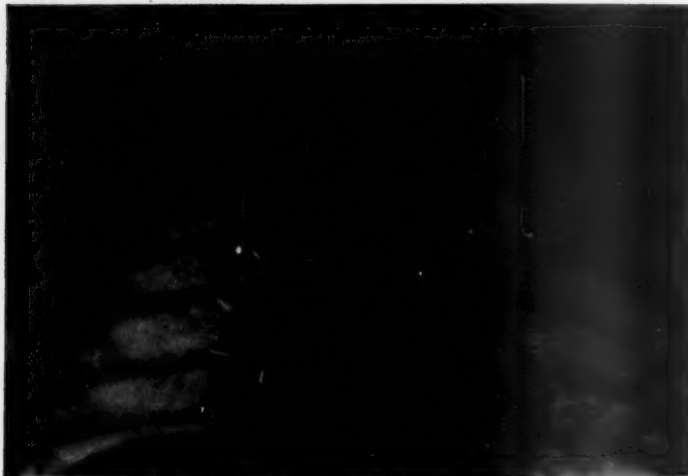


Fig. 1.

Röntgenaufnahme den $17/7$ 1926.

einen mandelgrossen Drüsenschatten im Hilusgebiet (siehe Fig. 1). In Mediastinum keine abnorme Schatten. Harn: Heller negativ, Almén negativ, kein Sediment; Diazoreaktion negativ.

Am $22/7$ wurde eine Drüse vom Halse exstirpiert für pathologisch-anatomische Untersuchung. Diese, von Professor F. HENSCHEN ausgeführte Untersuchung ergab folgendes. »Das Lymphdrüsengewebe ist bis auf wenigen Follikeln verschwunden und an dessen statt sieht man ein eigentümliches Granulationsgewebe mit grossen Mengen von epiteloiden Zellen und Leukozyten; daneben eosinophile Zellen. Zerstreute nekrotische Herde; Oedem. Bakterienfärbung ergebnisslos.»

Ein erbsengrosses Stück von der exstirpierten Drüse wurde

zerrieben und einem Meerschweinschen in der Unterbauchgegend subkutan injiziert. Nach 7 Wochen wurde das Tier getötet. Bei der Sektion desselben war nichts bemerkenswertes zu finden.

Den $^{19}/_7$ ergab die Blutuntersuchung Hämoglobin (Sahli) 53 %, rote Blutkörperchen 4 300 000, keine Poikilocyten, keine Anisocyten, keine kernhaltige rote Blutkörperchen; weisse Blutkörperchen 7 000.



Fig. 2.

Fotographie $^{24}/_7$ 1926.

In der Zeit $^{18}/_7$ — $^{31}/_7$ ziemlich hohes, etwas unregelmässiges Fieber. Nach dem $^{1}/_8$ Temperatur normal, wenn man davon absieht, dass das Kind am $^{1}/_{11}$ eine Temperaturerhöhung bis auf 39,3 zeigte, welche Erhöhung einer Grippeinfektion zugeschrieben wurde. Am $^{2}/_{11}$ abends war die Temperatur schon wieder normal.

Während des ersten Aufenthaltes des Kindes in der Anstalt traten auffallende Schwankungen in den Drüsenerscheinungen auf. Am $^{24}/_7$, gleichzeitig mit dem Maximum des Fiebers, entstand eine deutliche Verstärkung der Anschwellung der Drüsen. Gleichzeitig damit zeigte sich eine Verminderung der Konsistenz

der Drüsen und hier und dort eine Veränderung der Hautfarbe über denselben. Die Beschreibung von den Drüsenveränderungen am $24/7$ lautet folgendermassen. In der Submaxillargegend an beiden Seiten hühnereigrosses Konglomerat von Drüsen. Die oberen von den Drüsen dieser Konglomerate sind hasselnussgross. Ein Teil der Drüsen der Konglomerate ganz weich, wie geschmolzen. Die Drüsen adhäreren ein wenig an einander. An einigen Stellen schimmern die oberflächlichen Drüsen mit blauer Farbe durch die Haut hindurch. An einigen Stellen ist die Haut über den Drüsen nicht verschiebbar. An beiden Seiten setzt sich die Schwellung von der Maxillargegend über die Parotisgegend fort (Schwellung der Parotisdrüsen?). (Vergleiche die Photographie in Fig. 2.) Auch die Occipitaldrüsen stark geschwollen, teilweise sind sie halb walnussgross. Auch in den Supraklavicularräumen hasselnussgrosse Drüsen von weichteigiger Konsistenz. In den Achselhöhlen und in den Leisten bis zu halbwalnussgrosse Drüsen. Die rechte Cubitaldrüse hasselnussgross, die linke unbedeutend vergrössert. Milz nicht palpabel. Der Leber Rand kaum palpabel ein Querfinger unterhalb des Rippenbogens, weich. Keine Protusion der Augenbulbi, keine Auflagerungen auf den Schädelknochen. Pharynx blass; grosse Tonsillen. Tränendrüsen nicht vergrössert; Speichelabsonderung stärker als normal.

Blutuntersuchung $27/7$: Hämoglobin 38 %. Weisse Blutkörperchen 8900. Differentialrechnung: Polynukleäre 64 %, Eosinophile 0 %, Basophile 0 %, grosse Lymphocyten 2,3 %, kleine Lymphocyten 23,7 %, grosse Mononukleäre und Übergangsformen 5 %, Myelocyten(?) 1 %. Die Hautfarbe in diesen Tagen gelbbraun und der Allgemeinzustand ziemlich angegriffen.

Den $28/7$ entstand beim Kinde ein morbilliformes Exanthem, was besonders deshalb für Morbillen verdächtig war, weil eine Schwester des Kindes Anfang Juli Morbillen durchgemacht hatte. Den $29/7$ wird nämlich notiert. Seit gestern Abend an den Oberschenkeln, Unterschenkeln und den Armen ca. erbsengrosse, teilweise konfluierende, diffus verteilte maculae-papulae, welche bei Fingerdruck abblassen. Mundschleimhaut und Pharynx ohne Befund. Kein Koplik, kein Husten, kein Schnupfen, keine Conjunctivitis. Am $30/7$ hatte das Exanthem sich über den Rücken ausgebreitet, war aber schon etwas abgeblasst. Im Gesicht trat überhaupt kein Exanthem auf; ausserdem nahm das Exanthem nie die gesättigt rote Morbillenfarbe an, sondern hatte eine mehr blassrote, urticariaähnliche Farbe. Das Exanthem glich indessen am $31/7$ an den Extremitäten einem ablassenden Morbillenexanthem. Nachmittags den letztgenannten Tag war das Exanthem beinahe ganz abgeblasst.

Denselben Nachmittag (am $31/7$) wurde bemerkt, dass das rechte obere Augenlid oedematös geschwollen war, besonders in den lateralen Teilen. Keine Schwellung des linken Augenlides. Conjunctivæ normal.

Vom $3/8$ wird eine fortgehende Verbesserung der Drüsen-schwellungen notiert und eine Besserung des Allgemeinzustandes. Am $3/8$ wird notiert. Die submaxillaren Drüsen weniger geschwollen. Die einzelnen Drüsen dieser Regionen können leichter palpiert und von einander abgegrenzt werden. Der Totaleindruck von der Beschaffenheit der Drüsen, welcher in den Tagen $29/7$ — $31/7$ am ungünstigsten war und in welcher Zeit besonders die Halsdrüsen an Grösse zugenommen hatten, ist jetzt (am $3/8$) ungefähr wie bei der Aufnahme.

$11/8$. Hämoglobin 45 %, weisse Blutkörperchen 9 900, davon 6 900 mononukleäre (obs.) und 3 000 polynukleäre.

$16/8$. Die Lymphdrüsen in der rechten Achselhöhle sind jetzt nicht palpabel, wenn man von 2—3 erbsengrosse unempfindliche Drüsen absieht. Die inguinalen Drüsen unverändert. Hautfarbe jetzt normal. Der Allgemeinzustand gut.

$23/8$. Zu beiden Seiten des Halses von der Gegend hinter den Ohren bis zum Kinn Drüsenpakete bestehend aus erbsen- bis hasselnussgrosse Drüsen von teigig-elastischer Konsistenz, teilweise mit einander zusammengebacken. Vor den Ohren bohnen-grosse Drüsen. In der linken Achselhöhle eine hasselnussgrosse Drüse, in der rechten Achselhöhle eine etwas kleinere Drüse. In der rechten und linken Leiste eine einzelne erbsengrosse Drüse. Allgemeinzustand, Turgor und Tonus gut. Keine Zeichen von Rachitis. Leber und Milz nicht palpabel. Von Mund und Pharynx nichts bemerkenswertes. Herz, Lungen, Harn ohne Befund.

$30/8$. Guter Allgemeinzustand, Hautfarbe, Turgo und Tonus normal, keine Zeichen von Rachitis. Zähne $\frac{4}{4}$. Kann ohne Stütze sitzen und stützt auf den Beinen. Leber und Milz nicht palpabel. Pharynx normal. Hämoglobin 75 %. Zu beiden Seiten des Halses längs MM sternocleidomast. erbsen- bis hasselnussgrosse Drüsen von hart elastischer Konsistenz, sowohl gegen einander wie gegen die Umgebung verschiebbar. Vor und hinter den Ohren sowie im Nacken bohnen-grosse Drüsen. In den Achselhöhlen und in den Leisten jetzt keine pathologisch vergrösserten Drüsen.

$14/10$. Hämoglobin (Sahli) 70 %, rote Blutkörperchen 4 600 000, weisse Blutkörperchen 7 800, davon mononukleäre 5 700, polynukleäre 2 100.

$19/10$. In der rechten Achselhöhle eine bohnen-grosse Drüse.

Milz palpabel 2 Querfinger unter dem Rippenbogenrande, von weicher Konsistenz.

^{27/10}. Hämoglobin (Sahli) 72 %, rote Blutkörperchen 5 100 000, weisse Blutkörperchen 6 900. Differentialrechnung (390 Zellen): neutr. Leukocyten 32,4 %, basophile Leukocyten 1 %, eosinophile Leukocyten 0,3 %, kleine Lymphocyten 60 %, grosse Lymphocyten und Übergangsformen 6,3 %.

^{8/11}. In der rechten Leiste einige erbsen- bis kaum bohnen-grosse Drüsen. In der rechten Achselhöhle eine bohnen-grosse Drüse. Sonst ungefähr wie an ^{20/9}.

Am ^{15/11} 1926 Gewicht 10 400. Das Kind wird heute nach Hause entlassen.

Hinsichtlich der Behandlung in der Anstalt ist nur zu bemerken, dass das Kind vom Alter von ca. 8 Monaten mit unserer gewöhnlichen, für Säuglinge abgesehenen gemichten Kost behandelt wurde und dass es nach 14 Tagen Aufenthalt in der Anstalt bis zu der Entlassung mit Quartslampenlicht in gewöhnlicher Weise bestrahlt wurde. Das Kind war bei der Entlassung 1 Jahr alt.

Am ^{10/2} 1927 wurde das Kind wieder in die Anstalt aufgenommen. Nach der Entlassung im November 1926 hatte sich das Kind laut Angabe der Mutter gut entwickelt. In den letzten zwei Wochen vor der zweiten Aufnahme hatte es »Influenza« (Schnupfen, Husten, Fieber und Durchfälle), welche Symptome sich indessen in den letzten Tagen vor der Aufnahme besserten. In den genannten zwei Wochen hatten die Drüsen *schnell* zugenommen; in der Zeit vorher doch auch etwas, aber ganz langsam. Vor der Erkrankung an Influenza frisch und lebhaft, konnte mit Stütze gehen.

Status 10.—16. Februar 1927. Etwas unregelmässiges, aber allmählich abnehmendes Fieber, dessen Maximum (den ^{10/2}) 39,6° erreichte, und welches am ^{16/2} bis auf 37,6° absank, welchen letzten Wert es dann nicht überschritt, wenn man von einer einzigen abendlichen Steigerung bis auf 38,2° (am ^{6/3}) absieht. Allgemeinzustand auffallend gut. Pharynx gerötet. Die Tonsillen unbedeutend vergrössert. Herz, Lungen, Harn, Knochensystem ohne Befund. Gesichtsfarbe ziemlich rein blass, Körperfarbe sonst blass mit einem Stich ins gelbbraune. (Obs. die vorhergehende Quartslampenbehandlung.)

Der untere Teil des Gesichtes und die oberen Teile des Halses sind durch Drüsenmassen deformiert. (Siehe die Photographie in Fig. 3.) Die Drüsenmassen sind weichelastisch. An der linken Seite reichen die Drüsen bis zu der Clavikel und auf der linken Clavikel sind auch Drüsen zu fühlen. An der rechten Seite reichen die Drüsen bis an die Nähe der Clavikel. Nur die medialen

Teile des Halses und die mediale Nackenregion sind von Drüsenmassen frei. Die verschiedenen Drüsen sind von einander abgegrenzt. Die Haut über den Drüsen im allgemein gut verschiebbar. Nur gleich unter dem Tragus beiderseits, wo die Drüsenmassen bläulich durchschimmern, ist die Haut weniger verschiebbar. Gegen die Unterlage sind die Drüsenmassen verschiebbar. Der grösste Umfang einer einzelnen Drüse ist diejenige einer Walnuss.



Fig. 3.

Aufnahme den 16/2 1927.

In der rechten Achselhöhle eine kaum mandelgrosse Drüse; in der linken Achselhöhle eine etwas mehr als erbsengrosse Drüse. In den beiden Leisten bis zu erbsengrossen Drüsen. Oberhalb des inneren Humeruscondylus des rechten Armes eine mehr als mandelgrosse, hartelastische Drüse.

Milz vielleicht einen Querfinger unterhalb des Rippenbogenrands zu fühlen. Leber nicht palpabel. Der Bauch mässig gespannt; im Bauche nichts abnormes zu palpieren. Die präauriculare Drüse an der linken Seite nicht ganz hasselnussgross; die präauriculare Drüse an der rechten Seite eben so gross, aber etwas weicher.

Knochensystem, Herz, Lungen, Harn ohne Befund. Blut: Hämoglobin 33 %, rote Blutkörperchen 2 650 000, weisse Blutkörperchen 5 600. Differentialrechnung (300 Zellen gerechnet): neutrophile Leukocyten 90 %, basophile Leukocyten 0 %, eosinophile Leukocyten 1 %, Lymphocyten 7 %, grosse Mononukleäre 2 %. Bedeutende Poikilo- und besonders Anisocyten sowie Polykromasie. Auf 300 gerechnete weisse Blutkörperchen ein kernhaltiges rotes Blutkörperchen.

Am $14/2$ 1927 wurden einige Halslymphdrüsen für pathologisch-anatomische und bakteriologische Untersuchung exstirpiert. Das Ergebnis der histologischen Untersuchung (Prof. F. HENSCHEN) war folgendes: Das Lymphdrüsengewebe zum grössten Teil von einer zellenreichen Gewebsmasse ersetzt, in welcher epiteloide und besonders grosse unregelmässige Riesenzellen ein stark hervortretendes Element bilden. Hie und da hyaline Schollen, die sich nicht amyloidfärben lassen. Bei Fettfärbung Gruppen von stark verfetteten epiteloiden Elementen. In den Riesenzellen zahlreiche Leukocyten. Zerstreute kleinere, unscharf abgegrenzte Nekrosen. Das Bild ähnelt demjenigen der früher untersuchten Drüse. Pathologisch-anatomische Diagnose: wahrscheinlich eine Form von Lymphogranulomatose.

Für die bakteriologische Untersuchung wurde an 3 Meer-schweinchen je eine beinahe Wallnussgrosse Drüsenmasse subkutan eingespritzt. Die dunkel- bis schwarzrothen, fleckenweise mit gelben nekrotischen Herden durchsetzten, stark succulenten Drüsen wurden zu einem weichen Brei zerrieben, welcher mit einer groben kanyle den Tieren subkutan am Bauche eingespritzt wurde. Zwei der Tiere starben nach einigen Tagen. Das dritte Tier blieb am Leben und wurde 3 monate nach der Einspritzung getötet. Es fanden sich dabei keine Zeichen von Tuberkulose.

Röntgenuntersuchung am $14/2$ 1927, siehe Fig. 4. Freie Diaphragmabewegungen. Sinus entfalten sich wohl an beiden Seiten. Central in beiden Lungenfeldern eine feinfleckige Verdichtung. Sonst keine Verdichtungen. Irgendwelche intrathoracale Lymphome markieren sich nicht. (Vergl. die Aufnahme $17/7$ 1926.) Der Herzschatten scheint vergrössert zu sein, sowohl nach rechts wie nach links. In den hinteren Teilen von C IV rechts, an den unteren Umfang des Knochens, ein kaffeebohngrosser Defekt. Auch innerhalb des ster-nalen Clavikelendes an derselben Seite, welches aufgetrieben ist, ist ein ovaler, ungefähr centimeterlanger Defekt vorhanden. Der letztgenannte Teil des Clavikels scheint getrennt zu sein von dem übrigen Teil der Clavikel, welcher deutlich schmaler ist als normal. Über die Art dieser Skelettveränderung ist es schwer, sich ausschliesslich auf Grund des Röntgenbildes zu äussern. Die Clavikelveränderungen wirken wenigstens teilweise als congenitale

Missbildungen. In wie weit wenigstens die Rippenveränderungen mit der Lymphogranulomatose des Patienten zusammenhängen, kann auch gegenwärtig nicht mit Sicherheit entschieden werden, da die Veränderungen hier noch so minimal sind. Die schleierartige Verdichtung, die sich über den beiden Spitzenfeldern markieren, sind sicher durch die hier fühlbaren grossen Halslymphome verursacht (Dr. ÅKE ÅKERLUND).

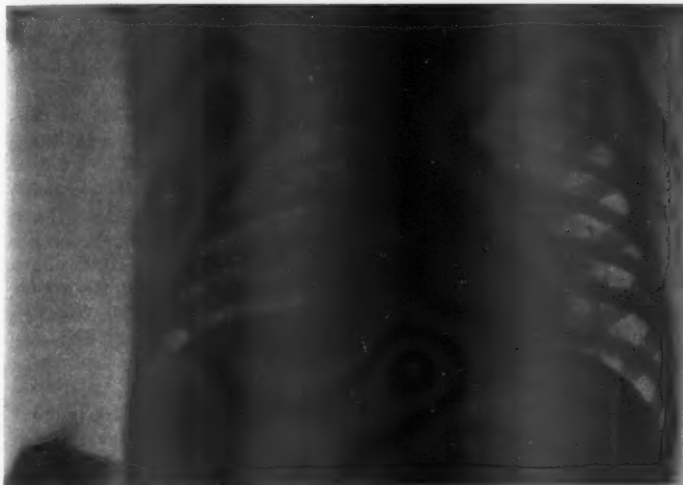


Fig. 4.
Röntgenaufnahme den $14\frac{1}{2}$ 1927.

$5/3$. Hautfarbe blass, Allgemeinzustand sonst gut. Keine wesentlichen Veränderungen der Drüsenmassen. Blut: Hämoglobin 50 %, rote Blutkörperchen 4,380,000, weisse Blutkörperchen 15,200. Differentialrechnung: neutrophile Leukoc. 80 %, eosinophile Leukoc. 5 %, basophile Leukoc. 1 %, Lymphoc. 10 %, grosse mononukleäre Zellen 4 %. Deutliche Poikilo- und Anisocytose.

$7/3$ 1927. Gewicht 11,200 gram. Nach Hause entlassen.

Nach der Entlassung schien der Allgemeinzustand sich gut zu halten. Das Kind soll kein Fieber gehabt haben. Der Appetit war gut und das Kind war guter Laune. Die Wunde nach der Drüsenexstirpation am $14\frac{1}{2}$ 1927, welche zuerst verheilte und nichts bemerkenswertes zeigte, fing aber später an rot und geschwollen zu werden und war auch empfindlich. Zirka Mitte April brach die Wunde wieder

auf und fing an reichlich zu sezernieren. Das Kind wurde am $22\frac{1}{4}$ in die chirurgische Abteilung des Stockholms Löns Centrallasarett aufgenommen. Der Krankenbericht von dieser Anstalt lautet folgendermassen: Status bei der Aufnahme. Gewicht 11 kgm. Allgemeinzustand ziemlich gut. Herz, Lungen und Harn ohne Befund. Blutdruck 115 mm. Zu beiden Seiten des Halses starke Schwellung der Halslymphdrüsen, wodurch die Halsfurche teilweise verstrichen ist. An der rechten Halsseite zieht die Schwellung vom Ohr bis in die Fossa supraclavicularis hinab. Nach vorn reicht dieselbe bis über den Kieferwinkel. Die Schwellung hat eine gleichmässige, etwas gespannt, elastische Konsistenz und eine ebene Fläche ohne Hcker. An der linken Halsseite ist die Schwellung geringer und zeigt über den hinteren Teil des unteren Kieferrandes eine zirka 5 cm lange und $\frac{1}{2}$ cm breite oberflächliche crustabedeckte Wunde.

Die am Tage der Aufnahme vorgenommene Punktion der Drüsen an der rechten Seite gab negatives Resultat. Der Inhalt der Punktionsnadel zeigte reichliche Mengen rote und weisse Blutkörperchen, bei Kultur aber bakteriologische Sterilität.

Blut: $23\frac{1}{4}$: Sahli corr. 40 %, rote Blutkörperchen 2,850,000, weisse Blutkörperchen 9,000, davon 20 % mononucleäre. Den $19\frac{1}{5}$ Sahli 36 %, rote Blutkörperchen 2,870,000, weisse Blutkörperchen 3,600; davon mononucleäre 44 %.

Den $24\frac{1}{4}$ wurde eine Röntgenbehandlung eingeleitet.

Eine am $23\frac{1}{4}$ (von Dr. LYSHOLM) vorgenommene Röntgenaufnahme ergab folgendes. Gleichmässige Diaphragmabewegungen. Sinus frei. Keine Drsenvergrsserung sichtbar weder im Hilusgebiet noch im Mediastinum. Keine Veränderungen in den Lungenfeldern.

Am $4\frac{1}{5}$ eine walnussgrosse Einschmelzung im hinteren Teil des Drsenpakets an der rechten Halsseite. Punktion dieses weichen Herdes und Aussaugen durch gesunde Haut.

$6\frac{1}{5}$. Punktat der Drüsen zeigt intra- und extracellulre Kocken in Ketten und Eiterzellen.

Den $7\frac{1}{5}$ wiederholte Punktion und Aussaugen von 50 bis 20 ccm verflüssigten Inhalts. Die mikroskopische Untersuchung zeigt weisse und rote Blutkörperchen, reichliche Mengen von Kocken, teils Diplokokken, teils kurze Kockenketten.

Den $9\frac{1}{5}$. Die eingeschmolzene Partie an der rechten Halsseite ist nach aussen aufgebrochen.

$12\frac{1}{5}$. Gewicht 10,6 kgm.

Den $18\frac{1}{5}$. Die Temperatur, die am Abend des Aufnahmetages $38,4^{\circ}$ war, erreichte am $25\frac{1}{4}$ normale Werte, welche auch bis zum $4\frac{1}{5}$ innegehalten wurden. Dann bis zum $11\frac{1}{5}$ leichte Tem-

peraturerhöhung (maximum 38,1). Dann wieder normale Temperatur bis inclusive $17/5$. Am $18/5$ stieg die Temperatur abends bis auf 40,8. Am 19. war die Temperaturhöhe 38,1—40, am 20. 39—40,4, am 21. 40—40,2 und am Morgen den 22. 40,8. In diesen Hochfiebertagen wurde der Allgemeinzustand verschlechtert. Das Kind wurde immer blasser, atmete heftig. Schlund und Lungen zeigten doch keinen Befund. Unter zunehmender Verschlechterung starb das Kind den 22. Mittags.

Sektion wurde am $23/5$ vorgenommen. Der Sektionsbericht lautet folgendermassen. Körperbau ordinär. Fettpolster und Muskulatur hochgradig reduziert. Allgemeine Hautfarbe auffallend blass.

Zu beiden Seiten des Halses Drüsenpakete von je Faustgrösse. Die Lymphdrüsenanschwellungen sind am stärksten in den Lymphoglandulae cervicales superiores, aber auch die Lymphoglandulae cervicales inferiores sind stark vergrössert. Dagegen sind die paratrachealen und die bronchialen Lymphdrüsen nicht nennenswert geschwollen. Die Thymus ist auch nicht vergrössert. Bei Einschnitt in die Halslymphdrüsen sieht man eine graurote schmelzende Schnittfläche, von welcher ein trüber grauer Saft zum Vorschein kommt. In den Lymphdrüsenpaketen liegen die einzelnen Lymphknoten von einander isoliert.

Die inguinalen Lymphdrüsen sind hasselnussgross, haben eine rote Schnittfläche und eine weiche, an einer Infektionsmilz erinnernde Konsistenz. Dagegen sind die lumbalen und mesenterialen Lymphdrüsen kaum vergrössert und zeigen eine grauweisse Schnittfläche.

Der lymphoide Apparat des Darmes zeigt keine Schwellung. Lungen, Nieren und Leber zeigen keine Infiltrationen. Hier und da in den Lungen Luftblasen, offenbar durch interstitielles Emphysem verursacht.

Die Milz ist unbedeutend geschwollen. Ihre Pulpa ist fest und an der grauroten Schnittfläche sieht man grosse weisse Follikel, aber keine Herde wie bei Lymphogranulomatose.

Die Leber von gelbroter Farbe. Die Nieren blass mit Zeichen von parenchymatöser Degeneration.

Histologische Untersuchung.

Die Leber. Die Leberzellen zeigen überall gute Färbbarkeit und nirgends Zeichen von degenerativen Veränderungen. Die Kupferschen Sternzellen sind nicht geschwollen. Um den Portaästen herum sieht man vielerorts eine leichte Rundzelleninfiltration. Gallenwege und Gefässe ohne bemerkenswerte Veränderung.

Die Halslymphdrüsen. Die gewöhnliche Zeichnung ist vollständig aufgehoben. Die Follikel treten nur in Form von unregelmässigen Rundzellenhaufen auf. Keimzentra sind nicht zu sehen. Sowohl die Rand- als die Intermediärsinus sind stark erweitert und mit Zellen gefüllt. Hier findet man zahlreiche Lympho- und Leukozyten — besonders treten zahlreiche eosinophile Leukozyten hervor. Ausserdem sieht man eine starke Schwellung und Desqua-

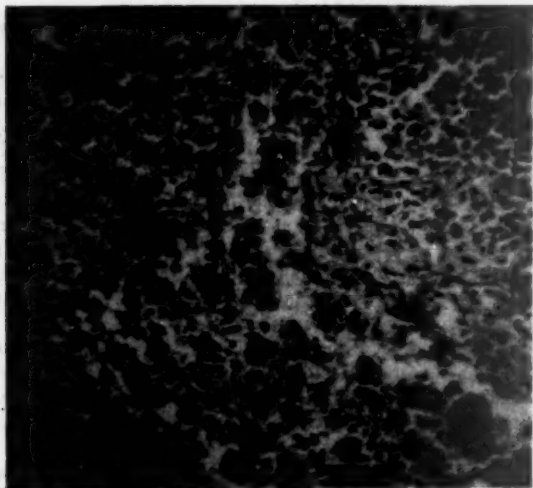


Fig. 5.

Schnitt von Halslymphdrüse mit Endothelzellenschwellung und Riesenzellen.

mation der Sinusendothelien. Zahlreiche solche zeigen Kernteilungsfiguren und vielerorts sieht man wie diese Zellen andere Zellkerne und Kernreste phagozytiert haben. Auch regressive Veränderungen in Form von Karyorrhexis und Pyknose sind in den Endothelzellenkernen nicht ungewöhnlich. Besonders imponierend ist das reichliche Vorkommen von Riesenzellen. Diese Zellen erreichen wohl die Grösse einer Langhanschen Riesenzelle. Ihre Kerne, die grösstenteils sehr zahlreich, rund und kromatinarm sind, sind zuweilen in einem mehrweniger vollständigen Zirkel in der Zellenperiferi geordnet; zuweilen aber zu einem maubbeerähnlichen Klumpen in der Zellenmitte zusammengebacken. Ihr, im Vergleich zur Grösse und Zahl der Kerne recht sparsames Proto-

plasma zeigt oft Lakunen und hie und da sieht man in demselben einen Leukozyten oder eine andere phagocytierte Zelle. Ihrem Aussehen nach erinnern sie oft an denjenigen Riesenzellen, die man bei Riesenzellensarkome sieht. Zwischen den Endothelzellen und diesen Riesenzellen findet man zahlreiche Übergänge. In gewissen solchen Gebieten sind die Lymphsinus mit roten Blutkörperchen ganz erfüllt und in der Nähe derselben sieht man

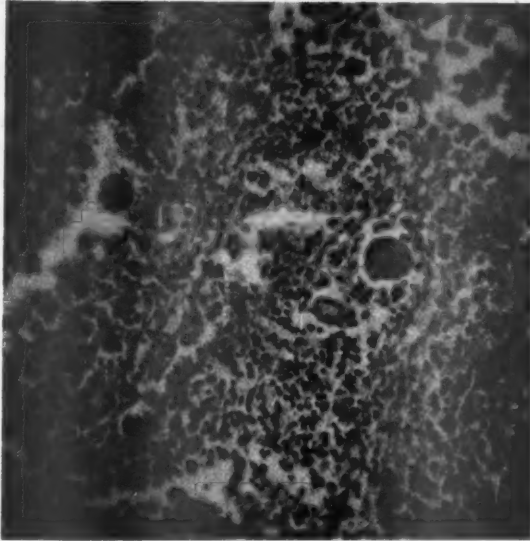


Fig. 6.

Schnitt von Halslymphdrüse mit Endothelzellenschwellung und Riesenzellen.

zahlreiche eisenpigmentführenden Endothelzellen. In kleineren anderen Gebieten scheinen die Zellen nekrotisch zu sein, und hier liegen in einer amorphen Masse ausschliesslich Kernsplitter. Tuberkelähnliche Bildungen sind nicht zu sehen.

Die oben beschriebenen Veränderungen scheinen die Drüsenkapsel zu verschonen. Eine Infiltration des die Drüse umgebenden Gewebes kommt nicht vor. Auch die zu den Drüsen gehörenden Gefässe scheinen unverändert zu sein.

Eine Axillardrüse zeigt in der Hauptsache dasselbe Bild wie die beschriebenen Halslymphdrüsen.

Die Inguinaldrüsen. Die normale Zeichnung der Drüsen ist ganz verwischt, und Follikel sind nicht zu sehen. An deren Stelle sieht man ein zellenreiches Granulationsgewebe mit zahlreichen neugebildeten Gefässen. Der Zellenbestand besteht aus Lympho- und Leukozyten und von diesen letzten sind viele eosinophile Zellen, Fibroblasten und geschwollene Retikulumzellen. Diese letztgenannten Zellen gleichen den so genannten epiteloiden Zellen und mancherorts zeigen sie Phagozytosenbilder. Verstreute vielkernige Zellen mit den Kernen in maulbeerähnlicher Anordnung sind auch zu sehen. Nekrosen werden nicht gefunden.

Die Milz. Die Follikel sind im allgemeinen gut wahrnehmbar und viele von ihnen haben Keimzentern. Sowohl in den kleinen Venensinus der Pulpa wie in der Pulpa selbst ist recht viel Blut vorhanden. Das Endothel der Venensinus ist geschwollen sowie die Pulpazellen. In der Pulpa sind zahlreiche Leukozyten vorhanden, von welchen viele eosinophil sind, sowie zerstreute Plasmazellen. Hier und da sieht man Phagozytosenbilder in den Pulpazellen. Vereinzelte mehrkernige Zellen, deren Aussehen an die Riesenzellen erinnern, welche man bei Lymphogranulomatose findet, werden auch in der Pulpa beobachtet. Die grösseren Milzgefässe zeigen keine bemerkenswerten Veränderungen.

Die Nieren zeigen keine bemerkenswerten Veränderungen.

Schnitte von sämtlichen der obengenannten Organen wurden nach ZIEHL-NILSEN gefärbt um Tuberkelbazillen nachzuweisen. Solche wurden aber nirgends gefunden.

Sektionsbefund und Krankheitsbild stimmen so gut mit demjenigen überein, das man bei Lymphogranulomatose zu finden pflegt, dass diese Diagnose wohl ohne weitere Diskussion gestellt werden kann.

Der Krankheitsprozess ist hier zu den Lymphdrüsen und besonders zu den Halslymphdrüsen lokalisiert, obwohl auch die axillaren und die inguinalen Drüsen verändert sind. Leber und Milz scheinen dagegen von Veränderungen frei zu sein. Von Interesse ist, dass die tracheobronchialen sowie die retroperitonealen Drüsen keine makroskopischen Veränderungen zeigten. Leider wurden dieselben für histologische Untersuchung nicht aufgehoben, was zu bedauern ist, weil die Erfahrung lehrt, dass bei der Lymphogranulomatose makroskopisch unveränderte Lymphdrüsen sich im Mikroskop von dem krankhaften Prozesse angegriffen zeigen können. Man muss wohl annehmen, dass

die Verbreitung von den Halslymphdrüsen zu den periferen Drüsen in retrograder Richtung auf dem Wege der Lymphbahnen zu Stande gekommen ist.

Auch von den histologischen Bildern ist zu sagen, dass sie mit denjenigen bei der Lymphogranulomatose gut übereinstimmen. Auffallend ist die lebhaftere Reaktion seitens der Lymphdrüsenendothelien sowie das reichliche Vorhandensein von Riesenzellen, welche teilweise recht viel von demjenigen Typus abweichen, den man *gewöhnlich* bei Lymphogranulomatose findet. Das Aussehen der Riesenzellen ist indessen bei dieser Krankheit recht wechselnd (ZIEGLER), weshalb dieser Umstand wohl kaum solche Bedeutung hat, dass derselbe gegen die Diagnose spricht. Von dem gewöhnlichen Bilde abweichend ist auch das Vorkommen von Blutungen, sowohl frische als Residuen von solchen in Form von Eisenpigment. Diese Blutungen sowie die recht grossen Nekrosen in den Halslymphdrüsen geben wohl die Erklärung zu der in der Krankengeschichte erwähnten Einschmelzung der Halslymphome. In den Ausstrichpräparaten von der Flüssigkeit, welche bei Punktion des erweichten Herdes erhalten wurde, waren keine Eiterkörperchen zu sehen, nur vereinzelte weisse Blutkörperchen, dagegen zahlreiche rote Blutkörperchen und Detritusmassen. Zuletzt sei hervorgehoben, dass irgendwelche Zeichen von Tuberkulose in den untersuchten Organen nicht zu finden waren.

Hinsichtlich der Frage nach der Eintrittspforte der Krankheit sei folgendes bemerkt. ZIEGLER meint, dass das supponierte Virus durch die Schleimhaut des Schlundes, eventuel des Darmes, der Trachea oder der Bronchien in den Körper eindringt ohne an der Eintrittspforte charakteristische Veränderungen zu verursachen. Die ersten Veränderungen treten in regionären Lymphdrüsen auf. In den Fällen mit Lokalisationen zu den Halslymphdrüsen, wie in unserem Falle, wäre also die Eintrittspforte im Rachen zu suchen. URCHS und TERPLAN haben Fälle beschrieben, wo in den Lungen ein Primärkomplex vorhanden war, welcher demjenigen der Tuberkulose ähnelte, d.h. ein kleiner Lungenherd nebst Veränderungen in den entsprechenden Bronchiallymphdrüsen.

In unserem Falle scheint die bei der Röntgenuntersuchung im Juli 1926 wahrgenommene vergrösserte Bronchiallymphdrüse, welche indessen bei späteren Röntgenaufnahmen und bei der Sektion nicht wiedergefunden werden konnte, für die Möglichkeit dieses Infektionsweges zu sprechen. Leider haben wir nicht Gelegenheit gehabt diese Annahme durch histologische Untersuchung zu stützen. In diesem Zusammenhange kann erwähnt werden, dass PRIESEL und WINKELBAUER neulich einen Fall von Lymphogranulomatose bei einem $4\frac{1}{2}$ Monate alten Mädchen beschrieben haben, dessen Mutter an derselben Krankheit litt und daran einige Wochen nach der Entbindung starb, und wo eine Infektion auf dem Wege der Placenta mit aller Wahrscheinlichkeit vorlag. Irgendwelche Haltepunkte für eine solche placentare Infektion lagen in unserem Falle nicht vor.

Zuletzt einige Worte über die Etiologie der Krankheit. Diese Frage ist, nachdem man darüber einig geworden ist, dass es sich um eine Infektionskrankheit und nicht um einen Tumor handelt, Gegenstand grossen Interesses und lebhafter Diskussion gewesen. Die Frage hat sich hauptsächlich darum gedreht, ob Tuberkulose oder nicht Tuberkulose. In unserem Falle fielen sowohl die spezialgefärbten Schnitte wie die Tierversuche im Bezug auf die Anwesenheit von Tuberkelbazillen negativ aus. Besonders wollen wir betonen, dass auch ein Meerschweinchen, welches mit einer walnussgrossen Lymphdrüsenmasse geimpft und 3 Monate nach der Impfung getötet wurde, keine Zeichen von Tuberkulose zeigte. Hierbei wollen wir indessen die Bemerkung machen, dass wir die Beweiskraft eines positiven Ausfalls einer solchen Riesenimpfung bestreiten. Es haben nämlich mehrere Forscher und zwar besonders HARBITZ nachgewiesen, dass ganz normale Lymphdrüsen Tuberkelbazillen beherbergen können. Wenn eine Drüsenimpfung gemacht wird, liegt also die Gefahr nahe bei der Hand, dass nur parasitierende, in patogenetischer Hinsicht bedeutungslose Tuberkelbazillen nachgewiesen werden können. Wir glauben deshalb kaum, dass die angedeuteten Riesenimpfungen, die vorgeschlagen und versucht worden sind,

einen Fortschritt in der Klärung der Ätiologie der Lymphogranulomatose bedeutet. Unserer Fall liefert allenfalls keine Stütze für die Annahme, dass die Lymphogranulomatose durch Tuberkelbazillen verursacht sei.

Literatur.

- PRIESEL, A., und WINKELBAUER, A. Virchows Archiv B. 262. 1926.
TERPLAN, K. „ „ „ 237. 1922.
URCHS „ „ „ 244.
ZIEGLER, K. Die Hodgkinsche Krankheit, Jena 1911.
-

Tetanie and Acidose.

Antwort an Herrn Drucker, Kopenhagen.

Von

P. GYÖRGY, Heidelberg.

Im Band 7. Heft 3—4 Seite 350 (1928) dieser Zeitschrift nimmt Herr P. DRUCKER unter obigen Titel Anstoss an der Art, wie ich seine Habilitationsarbeit »Clinical investigations into the pathogenesis of infantile tetany» im Zentralblatt f.d.gs. Kinderheilkunde Bd. 21 Heft 5. S. 190 vom 25. Okt. 1927 besprochen habe. Er stellt fest, dass mein Referat »in keinem Punkte die Forderung erheben kann, ein objektiv wissenschaftliches Referat zu sein, sondern, dass es eine Form der Polemik ist, die nicht in ein referierendes Zentralblatt gehört». Demgegenüber muss zunächst prinzipiell festgestellt werden, dass grössere Sammelwerke, Monographien und Bücher, die in den Zentralblättern des Springerverlages mit einem besonderen Zeichen (●) versehen werden, einer allgemeinen Gepflogenheit gemäss stets mehr oder minder kritisch, und nicht nur rein referierend besprochen werden. Im übrigen hätte Herr DRUCKER die Antwort auf die meisten von ihm in seiner Entgegnung angeschnittenen Fragen und damit die Gründe meiner ablehnenden Kritik in ausführlicher Darstellung auseinandergesetzt gefunden, wenn er eine gemeinsam mit FREUDENBERG 3 Monate vor dem beanstandeten Referat in der Zeitschrift für Kinderheilkunde Bd. 44 S. 128 1927 veröffentlichte Arbeit gelesen hätte. Zur Vermeidung weiterer polemischer Auseinandersetzungen sei daher auf diese Arbeit verwiesen.

Zwei unbedeutende Missverständnisse gebe ich allerdings nach den aufklärenden Bemerkungen von Herrn DRUCKER gern zu:

1). Die Arbeit hatte er, nicht wie ich vermutete (ich bediente mich in meinem Referat des Wortes »anscheinend«) Ende 1924, sondern 1925 abgeschlossen. Dann bleibt es mir jedoch noch unverständlicher, wieso eine Reihe von wichtigen Arbeiten, die mit den DRUCKERSchen Untersuchungen in engster Verbindung stehen, unerwähnt bleiben konnten, wobei ich davon absehe, dass dies in einer in 1927 erschienenen Arbeit auch in einem späteren Nachtrag hätte geschehen können. Als solche wichtigen, von Herrn DRUCKER nicht berücksichtigten Befunde erwähne ich den Nachweis einer verminderten Alkalireserve bei der infantilen Tetanie noch vor Herrn DRUCKER von FREUDENBERG (vgl. Kissinger Referat 1924) und von mir (vgl. Kli. Wo. Jg. 3 Nr. 50. 1924). Insbesondere sollte aber Herr DRUCKER bei der tetanigenen Wirkung der Phosphate ihre Reaktion als wichtige Bedingung nicht mehr völlig in Abrede stellen (vgl. GRÖRGY-WILKES, Zeitschr. f.d.ges. Med. Bd. 43. 1924; hier auch weitere Literatur) und auch noch heute an der These festhalten: »die Auslösung des tetanischen Symptomenkomplexes beruht . . . auf einem herabgesetzten Ca^{++} . . . infolge der vorhandenen Hypocalcämie als solcher«. Denn bereits 1924 (Kli. Wo. 3 Jg. Nr. 25) gelang es mir nachzuweisen, dass das von PORGES-ADLERSBERG für die symptomatische Therapie der Tetanie in Vorschlag gebrachte saure Ammonphosphat die tetanischen Symptome trotz meist völlig unveränderter, häufig sogar noch *stärker* gewordener Hypocalcämie zu beheben vermag. Es ist auffallend, dass die Anhänger der Lehre der Hypocalcämie als der übergeordneten Bedingung der tetanischen Manifestationen, so DRUCKER, ROHMER-WORRINGER diese m.E. entscheidende Feststellung stets ausser acht lassen.

2). In meinem Referat schrieb ich: »Für die Erfolge der Salmiaktherapie glaubt DRUCKER die acidotische Wirkung des Salmiaks, und die damit verbundene erhöhte Ca -Ionisation im Blute verantwortlich zu machen. In diesem einen Punkte hält er die Alkalose-Theorie der Tetanie für richtig.« Dies stellt

nun Herr DRUCKER in seiner neuen polemischen Entgegnung in Abrede. Formell hat hier Herr DRUCKER Recht. Da nun aber die von FREUDENBERG und mir vertretene fälschlich so genannte Alkalose-Theorie der Tetanie darauf beruht, dass wir die Ca-Ionisation in den Vordergrund der Tetanie-Pathogenese gestellt haben und in der Säure-Basengleichgewichtslage nur *eine* Bedingung dieser Ca-Ionisation erblicken wollten, so glaubte ich annehmen zu können, dass die von DRUCKER geäußerte Ansicht von der Hebung der Ca-Ionisation unter dem Einfluss acidotisch wirkender Mittel durchaus der »Alkalose-Theorie« entspreche. Wenn nun aber DRUCKER, wie ich dies aus seiner Entgegnung herauslese, eine erhöhte Ca-Ionisation *nur* bei erhöhtem Gesamtkalk für möglich hält, so habe ich mich in meinem Referat tatsächlich, allerdings nur zu *seinen* Gunsten geirrt. Die entsprechenden Stellen in den Schlussfolgerungen der DRUCKERSchen Arbeit dürften das Missverständnis m.E. verständlich machen:

S. 141—142. »The symptomatic effect of NH_4Cl in infantile tetany depends principally on an increase in the number of calcium ions as a result of making the blood more acid.

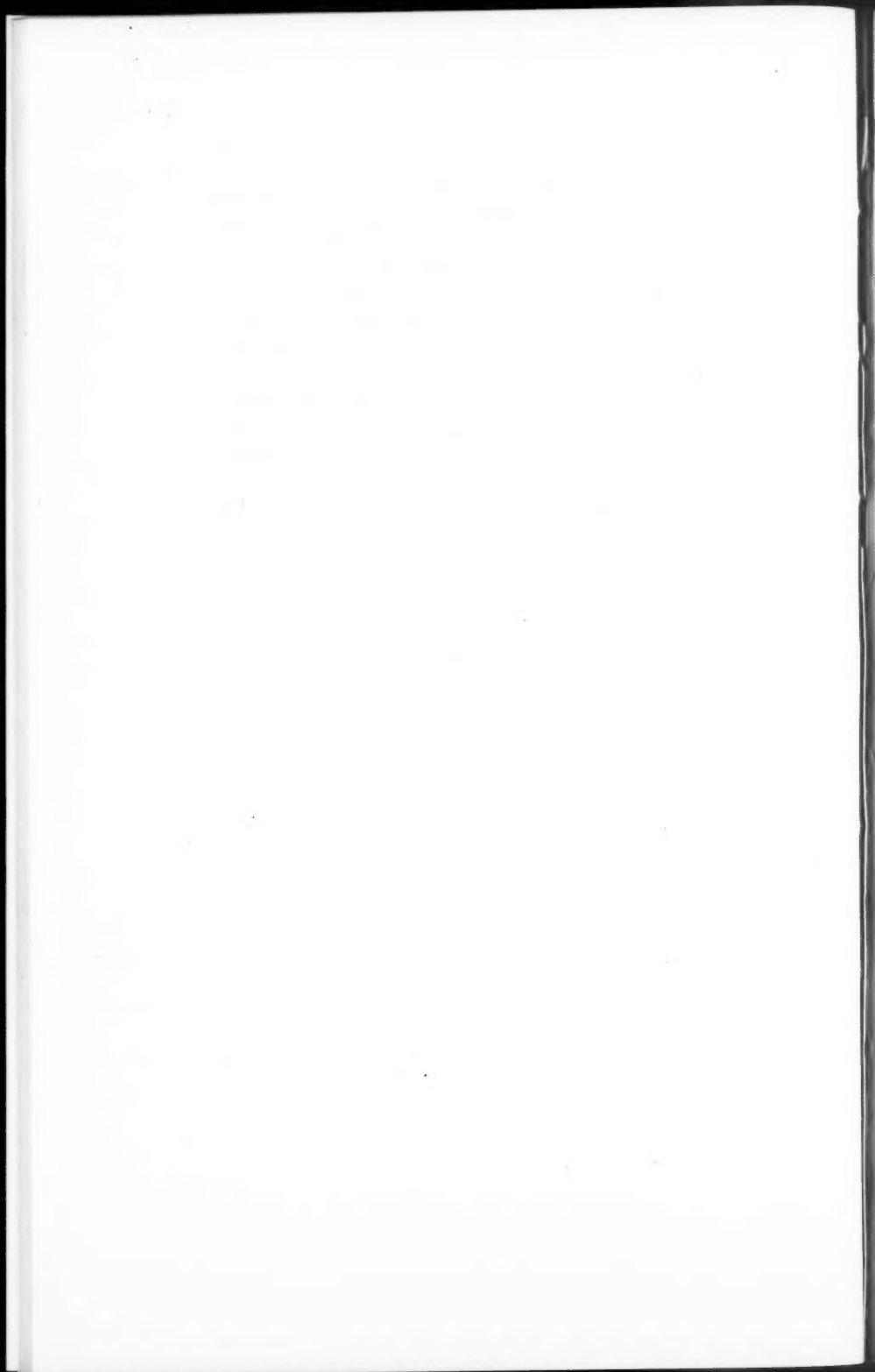
The symptomatic effect of CaCl_2 is due chiefly to an increase in the number of calcium ions resulting from an increase in the total calcium as such.»

Und nun noch einige sachliche Bemerkungen:

1). Nach Herrn DRUCKER kann ein herabgesetzter BHCO_3 -Gehalt des Plasmas *nie* eine kompensierte Alkalose bedeuten. Er bezieht sich dabei auf eine Arbeit von VAN SLYKE, J. Biol. Chem. Bd. 48, 1921. Nun wird aber in *dieser* Arbeit (Vgl. S. 11 des Sonderabdruckes) als *eine* Möglichkeit der Säurebasengleichgewichtsstörung: normaler P_H und herabgesetzter BHCO_3 -Gehalt, d.h. genau der gleiche Befund wie bei der infantilen Tetanie als »compensated { Alkali-Deficit or }
CO₂-Deficit » bezeichnet. Auf Seite 14 steht sogar in bezug auf den kompensierten Kohlen säuremangel wörtlich: »The final effect of lowered bicarbonate with normal P_H is the same as in compensated retention of non-volatile acids. The primary cause, however is not acid

retention, but loss of an acid (carbonic) which is compensated by a reduction of the blood alkali». Dass es sich hier nicht um eine kompensierte Acidose, sondern um eine kompensierte Alkalose handelt, bedarf wohl keiner weiteren Auseinandersetzung. (Vgl. auch SPIRO, Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Naturf. u. Ärzte Leipzig 1922 und meine eignen einschlägigen Arbeiten, insbesondere Jahresber. über die ges. Kinderheilkunde 1923 Berlin, Springer 1925.)

2). Herr Drucker schreibt: »Ich möchte . . . behaupten, dass solange Kinder, die an Tetanie leiden, nicht unter ganz denselben Kostbedingungen, sowohl während der Krankheit, wie nach deren Heilung stehen, man kein Recht hat, von den Säureausscheidungsverhältnissen im Urin aus Schlüsse bezüglich einer Alkalose resp. Acidose zu ziehen». Diese durchaus begrüßenswerte Forderung hatte jedoch Herr DRUCKER in seinen 3 Fällen, die er als Beweis dafür anbringt, dass bei Tetanie die Säureausscheidung im Urin kein irgendwie konstantes Verhalten aufweist, nur in seinem 1. Falle eingehalten. Es ist von grossem Interesse, dass das genaue Studium des Versuchsprotokolles bei diesem Falle eine mit der Heilung *zunehmende* Säureausscheidung aufweist, wie sie FREUDENBERG und ich als die Norm bezeichnet haben. Auch dies scheint aber Herrn DRUCKER entgangen zu sein (vgl. FREUDENBERG-GRÖRGY l. c. Seite 138).



610.5
A202

ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KÖBENHAVN, S. MONRAD,
KÖBENHAVN. IN FENNIA: ELIS LÖVEGREN, HEL-
SINGFORS, ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOL-
LANDIA: E. GORTER, LEIDEN, J. HAVERSCHMIDT,
UTRECHT, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM. IN
NORVEGIA: TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT,
BERGEN. IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM,
A. LICHTENSTEIN, STOCKHOLM, WILH.
WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR: I. JUNDELL, STOCKHOLM

Vol. VIII. Fasc. 3

22: XII. 1928

Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag
UPPSALA 1928

ACTA PÆDIATRICA

EDITOR PROFESSOR I. JUNDELL

3 ARTILLERIGATAN, STOCKHOLM

The 'ACTA PÆDIATRICA' contain articles relating to pediatrics. These articles are published in English, French or German, according to the wishes of the author. Each number consists of about 6 printed sheets, 4 numbers forming a volume. The numbers will be issued as soon as the articles sent in can be printed. The 'Acta' is open to articles from foreign authors in all countries, if sufficient space can be found for them. Manuscripts are to be sent direct to the Editor, to whom also enquiries about the exchanging of papers are to be directed. The subscription should be forwarded to the Editor. Each volume costs 20 Swedish crowns or 25 shillings or 5 dollars.

ACTA PÆDIATRICA enthalten Arbeiten aus dem Gebiete der Kinderheilkunde. Die Arbeiten werden, je nach eigener Wahl des Verfassers, in deutscher, französischer oder englischer Sprache veröffentlicht. Jedes Heft enthält circa 6 Druckbogen; 4 Hefte bilden einen Band. Die Hefte erscheinen, je nachdem die in dieselben aufzunehmenden Aufsätze druckfertig vorliegen. Die Acta nehmen nach Möglichkeit auch Arbeiten ausländischer Verfasser aller Nationen auf. Manuskripte nimmt der Herausgeber entgegen, desgleichen Wünsche betreffs Austausch von Zeitschriften. Abonnementanmeldung bei dem Herausgeber. Preis pro Band 20 schwedische Kronen.

Les ACTA PÆDIATRICA contiennent des ouvrages du domaine de la pédiatrie. Les études sont publiées en français, anglais ou allemand au choix de l'auteur. Chaque fascicule contient env. 6 feuilles in -8°; 4 fascicules forment un volume. Les fascicules paraissent au fur et à mesure que les articles y destinés sont imprimés. Les Acta reproduisent, dans la mesure du possible, les articles d'auteurs étrangers de tous les pays. Les manuscrits doivent être expédiés à l'éditeur, à qui les demandes relativement à l'échange de journaux devront également être adressées. Abonnement chez l'éditeur. Prix par volume Cr. Suéd. 20 ou 40 Fr. francs.

INDEX ACTORUM.

ARVID WALLGREN: Considérations cliniques sur quelques problèmes que soulève l'herpès zoster	Pag. 241
M. DE BRUIN: Über das Babinskische Phänomen und über verwandte Reflexe im jüngsten Kindesalter	277
NIKOLAUS J. SPYROPOULOS: Über proliferative Formen der Tuberkulose bei Anwendung der B.C.G.-Vaccine	315
NILS BERGLUND: Zur Kenntnis des Magen- und Duodenalgeschwürs bei Kindern	323
I. JUNDELL: Klinische Versuche über Ersatzmittel für Lebertran bei der Prophylaxe der Rachitis	341
NILS MALMBERG: Some histological organic changes after cod-liver oil medication	364
I. JUNDELL: Eine einfache Anordnung zur Bekämpfung familiärer und nosocomialer Infektionen	375
PAUL DRUCKER: Tetanie und Acidose. Antwort an Herrn Prof. Dr. P. György	393

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES

Considérations cliniques sur quelques problèmes que soulève l'herpès zoster.¹

Zona et varicelle; zona et tuberculose.

Par

ARVID WALLGREN.

Afin de poser aussitôt les problèmes dont je veux rapidement vous entretenir, je débiterai par la relation d'un fait concret.

Dans la partie de notre service réservée aux enfants tuberculeux nous traitions un jour deux petites filles âgées respectivement de cinq & trois ans. Elles étaient couchées côte à côte dans une petite salle; après six ou sept semaines de lit, elles se trouvaient afébriles & faisaient une excellente convalescence, quand, un matin, l'infirmière m'avertit que toutes deux présentaient une éruption. C'était un herpès zoster, mais assez discret. Chez les deux petites patientes l'éruption occupait la moitié droite du thorax; la tuberculose des ganglions bronchiques, pour laquelle ces deux enfants étaient traitées, siégeait d'un côté seulement &, coïncidence intéressante, du même côté que le zona. L'herpès évolua sans complication & guérit. Dans la même salle se trouvaient cinq enfants qui, antérieurement, n'avaient jamais eu la varicelle, à savoir les deux fillettes au zona & trois autres enfants. Ceux-ci, après deux bonnes semaines, furent chacun atteints de varicelle,

¹ Communication présentée à la séance du 27 nov. 1927 du Sydsvenska Pediatriska Föreningen (Société de Pédiatrie de la Suède Méridionale).

tandis que les deux fillettes au zona demeuraient indemnes. Il convient de noter que le dernier cas de varicelle observé dans le service était déjà vieux de plusieurs mois.

Une première question se pose & des plus naturellement: La tuberculose a-t-elle quelque chose à voir dans l'apparition & le développement du zona? Une seconde question, non moins naturelle, est celle-ci: Le zona a-t-il quelque chose à voir dans l'apparition de la varicelle?

Zona et varicelle.

En ce qui concerne tout d'abord la question des rapports du zona & de la varicelle, notons que c'est là une question déjà assez ancienne, mais sur laquelle l'entente est loin d'être faite. Depuis que VON BOKAY, il y a trente-cinq ans, émit le premier l'idée qu'il existait peut-être un rapport entre les deux affections &, dix-sept ans plus tard, affirmait catégoriquement que ce rapport existait bien réellement, un grand nombre de travaux sur cette question ont vu le jour. Si l'on feuillette les publications qui se réfèrent au sujet, & qui comprennent une centaine de travaux, on voit que les relations cliniques entre l'herpès zoster & la varicelle se présentent, entre autres, sous quelqu'une des formes suivantes. En règle générale, il s'agit d'une varicelle consécutive au zona; moins souvent il s'agit d'un zona ayant son point de départ dans une varicelle; parfois la suite des phénomènes a été varicelle-zona, puis de nouveau varicelle; dans un cas ce fut l'inverse: zona-varicelle, puis zona; à plusieurs reprises enfin varicelle & zona furent suivis à la fois de zona & de varicelle.

Les observations faites en tant de lieux différents sur les rapports unissant l'apparition du zona & celle de la varicelle sont peut-être trop nombreuses — les faits publiés se montent à environ 200 — pour qu'on puisse arguer d'une simple coïncidence, d'un simple hasard. Par contre, plusieurs de ces observations ne sont certainement pas de nature à démontrer les parentés de la varicelle & de l'herpès zoster envisagé dans un cas concret.

La varicelle, comme on le sait, laisse derrière elle une excellente immunisation; il est vraiment exceptionnel que nous la voyions reparaitre chez un enfant qui en fut atteint une première fois. Dès lors, pour voir dans le zona un équivalent de la varicelle, il convient d'exiger du premier la qualité qui distingue la seconde. Un malade atteint de zona ne devrait donc pas avoir subi antérieurement une varicelle; il n'en devrait pas être atteint non plus dans l'avenir, soit à la suite de la varicelle dont l'herpès zoster fut l'occasion, soit plus tard. Telle est, me semble-t-il, la première prémisse que doit établir une doctrine voyant dans le zona comme une sorte de modalité de la varicelle; mais il faut avouer que, dans quelques travaux parus à ce jour, cette prémisse n'a pas reçu l'attention qu'elle mérite.

Une autre circonstance qui, dans plusieurs des faits publiés, suggère quelque doute sur la réalité d'un lien étiologique, est que l'intervalle entre le zona & la varicelle ne concorde pas avec la durée d'incubation de la varicelle. Si parfois cependant l'intervalle était légèrement plus longue, il n'y aurait pas lieu de s'en étonner; car il ne faut pas que les enfants traités à l'hôpital se contaminent le jour même de l'admission. Il pourra arriver que cet intervalle soit notablement plus long que la durée de la période d'incubation. En ces derniers temps, pour 7 cas, je l'ai trouvé respectivement égal à 17 jours (2 cas), 19 jours (1 cas), 20 jours (1 cas), 22 jours (2 cas) & 25 jours (1 cas). La contamination supposée peut en effet se produire plusieurs jours après l'apparition de l'herpès zoster; il en résulte alors que l'intervalle est plus long. Mais, quand l'intervalle est notablement plus court que la durée admise pour la période d'incubation de la varicelle, il faut se montrer fort réservé dans ses conclusions. A l'occasion d'une revue comprenant 109 cas empruntés à la littérature médicale, HENRI NETTER a trouvé entre l'apparition respective du zona & de la varicelle un intervalle inférieur à 13 jours (& variant de 3 à 12 jours) dans 13 cas. Or nous admettons généralement que l'incubation de la varicelle est au moins de 13 jours, mais qu'elle peut aller jusqu'à 21 jours. Voici, sous forme comparative, les données de nos manuels sur cette question:

Auteurs	MAIRINGER	McCOMBIE	STRÜMPFELL	
Incubation de la varicelle.	13 jours à 3 semaines	13-21 j. (11-21 j.)	13-17 j.	
	SCHERMANN	COMBY	BOHN	FEER
	14-16 j. (11-25 j.)	14 j.	13-14 j.	15-19 j.
	ROMBERG	METTENHEIM	JOCHMANN	
	14 j. 2-3 s.	2-3 s.	2-3(-4) s.	

D'après NETTER, une commission anglaise a vu parfois la durée de l'incubation tomber à 10 jours seulement; c'est l'unique donnée s'écartant notablement des précédentes.

Une troisième condition à remplir pour qu'on ait le droit d'alléguer quoi que ce soit relativement à la parenté de la varicelle & du zona est que, le cas échéant, on se soit entouré de tous les moyens d'information possible & qu'on puisse ainsi exclure, avec toute la certitude concevable, n'importe quelle autre source d'infection varicellique en dehors de l'herpès zoster. C'est là naturellement une condition qu'il peut être fort difficile de remplir, quand il s'agit d'un virus qui n'exige pas de contacts personnels pour transmettre le contagion & d'une maladie qui est parfois si discrète qu'elle passe facilement inaperçue. Il nous est arrivé à tous assurément de voir la varicelle apparaître brusquement dans une salle &, malgré la meilleure des bonnes volontés, de ne pouvoir découvrir la source de l'infection. Dans une circonstance donnée, on peut donc avoir grand-peine à démontrer de toute certitude qu'il n'a pas préexisté une source quelconque d'infection varicellique. Conclure alors que le zona fut lui-même la source de l'infection laisse entendre qu'on s'est livré à des enquêtes & des interrogatoires minutieux au sujet de l'existence possible d'une source de contagion varicellique.

En ces six dernières années, je me suis intéressé aux questions que je viens de poser & la clinique m'a offert des occasions répétées de constater une certaine relation entre l'apparition de l'herpès zoster & celle de la varicelle. Comme cette question n'a pas été discutée jusqu'ici par les spécialistes de la médecine infantile dans nos pays du nord (en Norvège cependant des communications ont été faites par ANDERSEN & GUNDERSEN), j'ai pensé que l'exposé des observations que j'ai recueillies à ce sujet pourraient ne pas être absolument dénuées de valeur.

Obs. I. Une enfant de 11 ans, qui n'avait jamais eu la varicelle, tombe malade le 10 août 1927 avec un herpès zoster localisé au niveau des 3^e, 4^e & 5^e segments dorsaux du côté gauche. Le 30 août, son frère, âgé de 7 ans, contracte la varicelle, sans avoir subi d'infection varicellique démontrable. L'enfant atteint de zona demeure indemne de varicelle. L'intervalle entre l'herpès zoster & la varicelle fut de 21 jours. L'enfant à l'herpès zoster avait été opéré, plusieurs années avant, pour un lymphome tuberculeux du cou & donnait une réaction positive de Pirquet; il offrait de plus au cou des vestiges de son lymphome &, au niveau du hile pulmonaire gauche, une ombre ganglionnaire incontestable.

Obs. II. Un garçon de 12 ans tombe malade le 28 sept. avec un herpès zoster occupant la moitié gauche du thorax & répondant aux 5^e & 6^e segments dorsaux. Il est traité à domicile jusqu'au 3 oct., puis à l'hôpital. Cet enfant n'avait eu la varicelle; il en était de même de ses deux frères ou sœurs, âgés respectivement de 4 & 6 ans. Ces deux derniers enfants tombent malades à la fois le 13 oct. avec une varicelle typique. Le frère atteint du zona ne la contracte pas; dans la salle de l'hôpital où il était traité se trouvaient 5 autres enfants qui tous avaient déjà eu la varicelle. Il donnait une réaction de Pirquet fortement positive. Au point de vue radiographique & clinique il n'offrait aucune lésion tuberculeuse apparente. L'intervalle entre le zoster & la varicelle fut de 16 jours.

Obs. III. Une fillette de 8 ans, qui n'a jamais eu la varicelle, tombe malade le 21 fév. avec un herpès zoster siégeant à la partie la plus inférieure de la moitié gauche du thorax & répondant aux 8^e & 9^e segments dorsaux. Elle partageait le lit

de son frère âgé de 4 ans, lequel non plus n'avait jamais eu la varicelle. Ce dernier tombe malade le 8 mars avec une varicelle typique; par contre, la sœur ne contracte pas la varicelle à la suite de celle de son frère. Autant qu'on put s'en assurer, il n'existait pas d'autre source infectieuse que la sœur. L'intervalle entre le zona & la varicelle fut de 16 jours. Il n'y eut pas d'épreuve à la tuberculine.

Obs. IV. Une jeune fille de 14 ans, ayant 4 frères ou sœurs, dont aucun n'avait eu la varicelle, tombe malade le 1^{er} nov. avec un herpès zoster. Le 16 nov., son frère âgé de 7 ans contracte la varicelle; le 19, c'est le tour d'un frère de 2 ans & le 30, d'un frère de 9 ans qui, évidemment, avait été infecté par ses deux jeunes frères. Quant à la fille atteinte de zona, elle demeure indemne de varicelle au milieu de cette endémie familiale dont la source infectieuse ne put être découverte. L'intervalle entre l'herpès zoster & les deux premières varicelles fut respectivement de 16 & 19 jours. Il n'y eut pas d'épreuve à la tuberculine.

Obs. V. Un petit garçon de 3 ans $\frac{1}{2}$ est admis, le 23 février 1924, à l'Hôpital des Enfants pour des lésions tuberculeuses multiples des organes internes. Il a, entre autres lésions, une pleurésie gauche s'accompagnant de tuberculose du hile du même côté. Une sœur aînée a succombé récemment à une tuberculose pulmonaire; un frère de 5 ans est traité en ce même moment pour tuberculose du hile. Le 31 juil., c'est à peine s'il persiste quelques signes physiques de la pleurésie; mais la tuberculose du hile n'est en somme pas modifiée. Le 5 août, apparaît sans fièvre, dans la moitié gauche du thorax, aussi bien à la face dorsale qu'à la face antérieure, des groupes de vésicules zostériennes qui, les jours suivants, se multiplient de plus en plus & finissent par couvrir un territoire rubané comprenant les 4^e, 5^e & 6^e segments dorsaux. La teneur cellulaire du liquide cébrospinal n'est pas augmentée; la quantité de globuline est normale. Dans la même salle que cet enfant on traitait 11 autres enfants dont 5, de même que l'enfant à l'herpès zoster, n'avaient pas eu jusqu'ici la varicelle. Le 21 août, l'enfant couché côte à côte avec l'enfant au zona présente une varicelle. Le 22 août, 3 autres enfants contractent la varicelle & le 23, c'est le tour du cinquième. Quant à l'enfant au zona, le seul maintenant qui dans la salle n'ait pas eu de varicelle antérieure, il ne la contracte pas. Il sort deux mois plus tard. L'intervalle entre l'herpès zoster & la varicelle fut de 16 à 18 jours.

Obs. VI. Dans une famille qui menait une existence fort isolée & habitait une villa d'un faubourg de Göteborg, la mère est prise, le 6 mai, d'un herpès zoster de la région lombaire. Elle n'a jamais eu, paraît-il, la varicelle aussi bien à son dire qu'au dire de sa mère. Les deux enfants de la famille, respectivement âgés de 3 & 5 ans, qui d'habitude restaient entre eux & ne venaient que très rarement en rapport avec d'autres enfants, tombent malades, le 27 mai, de la varicelle, sans qu'on puisse découvrir la source de l'infection. L'intervalle entre le zona & la varicelle fut de 21 jours. La mère n'eut pas la varicelle à l'occasion de celle de ses enfants. Il ne fut pas exécuté d'épreuve à la tuberculine.

Obs. VII & VIII. Ces deux enfants sont les fillettes atteintes de zona & que je mentionnais dans l'introduction du présent travail. L'une de ces fillettes avait 5 ans & l'autre 3 ans; la première était hospitalisée depuis le 10 mars, la seconde, depuis le 1^{er} mars 1923. Dans la même salle que ces deux enfants, qui n'avaient eu ni l'une ni l'autre la varicelle, étaient traités au même moment 6 autres enfants dont 2 avaient déjà sûrement eu la petite vérole volante; un troisième, pendant son séjour à l'hôpital, fut à plusieurs reprises exposé à l'infection varicellique sans la contracter, d'où l'on peut supposer que cet enfant se trouvait lui aussi peut-être en état d'immunité. Dans cette partie du service il n'y avait pas eu depuis plusieurs mois de contagement varicellique. Les seules relations qui existassent entre les enfants de mon service et ceux du reste de l'hôpital se produisaient aux séances de traitement lumineux & de radiographie. Le 19 avril, apparaît chez les deux enfants précitées, sans fièvre ni symptômes généraux, une éruption zostérienne du côté droit; les jours suivants, cette éruption s'étend de plus en plus & finalement embrasse une zone rubanée, recouverte de vésicules disséminées, & répondant, chez la fillette de 5 ans, aux 4^e, 5^e, 6^e & 7^e segments dorsaux, chez celle de 3 ans, aux 4^e & 5^e. Dans les deux cas la ponction lombaire n'indique aucune augmentation de la teneur cellulaire. La réaction de Pandy est négative. Le 8 mai, 19 jours après le début du zona, survient une varicelle chez un des autres enfants de la salle, le lendemain chez un second &, le 10 mai, chez un troisième. Ce dernier enfant avait été transféré, le 28 avril, à l'Hôpital des Epidémies pour diphthérie & c'est là qu'il eut sa varicelle. A l'Hôpital des Epidémies on n'avait connaissance d'aucune source d'infection. Les trois enfants qui, d'après les renseignements dont nous avons parlé, se trouvaient en état d'immunité ne tombèrent pas malades. Quant aux deux fillettes atteintes de zona, elles furent traitées à l'hôpital pendant encore un à deux mois sans présenter la moindre trace de vari-

celle. L'intervalle entre l'herpès zoster & la varicelle fut de 19 à 21 jours.

La fillette de cinq ans était en traitement à l'hôpital pour anémie & tuberculose des ganglions bronchiques. Elle entraînait avec divers symptômes morbides. A son entrée, elle donnait une réaction de Pirquet positive. L'examen radiographique montrait dans le hile droit, surtout à sa partie supérieure, une forte condensation. Le hile gauche n'offrait rien d'anormal. La teneur en hémoglobine était de 40. Pour le reste on ne découvrit rien d'anormal par l'examen clinique. La fillette de trois ans vint à l'hôpital pour être traitée d'une tuberculose de la joue droite & d'une tuberculose des ganglions bronchiques. La scrofulodermie existait depuis environ un an & demi. Le père était atteint de tuberculose pulmonaire. Cinq autres frères ou sœurs étaient bien portants. La réaction de Pirquet était positive. L'examen clinique des poumons fut négatif. En radiographie, on voyait dans le hile droit une ombre pathologique très dense du volume d'une noix de Para.

Si nous considérons maintenant ces observations dans leur ensemble nous voyons qu'il s'agit, dans tous les cas, de sujets qui, en l'absence de source contagieuse apparente, sont atteints d'herpès zoster. Aucun d'eux, pour autant qu'on put s'en assurer, n'avait eu la varicelle. Dans un milieu qui permet de se rendre très bien compte des possibilités d'infection, les enfants qui, antérieurement, n'ont pas eu la varicelle & qui viennent en relation avec les précédents, atteints d'herpès zoster, tombent malades & présentent une varicelle qui se montre de 16 à 21 jours après l'apparition de l'herpès zoster. Chez aucun des enfants atteints de cette dernière affection on ne voit survenir de varicelle au terme de la période d'incubation de cette maladie ou plus tard.

Parmi ces observations les plus significatives sont peut-être les obs. V & VII—VIII. A l'hôpital, il est certainement beaucoup plus aisé d'être exactement au courant des possibilités d'une infection; par contre, ces possibilités sont immensément plus grandes que dans un domicile privé. Ce qui est assez remarquable, c'est que l'herpès zoster apparut chez ces trois enfants sans qu'aucune infection varicellique se fût produite dans le service qu'ils occupaient. Il faut pourtant reconnaître que

des chances d'infection existaient peut-être pour ces enfants, tous trois tuberculeux, quand (un jour sur deux) ils étaient soumis au traitement lumineux dans la salle destinée à cet effet & qui était commune aux neuf service de l'hôpital. Les infirmières qui dirigent le traitement ont bien la consigne formelle de ne traiter à la fois que les enfants provenant d'un même service; mais il n'en est pas moins possible que, pendant le transport ou le traitement, les enfants soient exposés à contracter une infection par la varicelle. Remarquons aussi que les deux enfants des obs. VII—VIII — qui furent atteints d'herpès zoster le même jour — étaient constamment traités dans la même séance.

En règle générale, la succession des deux maladies est celle que je viens d'indiquer; l'herpès zoster est suivi de varicelle, mais on ne connaît pas la source de contagion qui a résulté au zona. Il est toujours loisible de soutenir que, si les enfants atteints par le zona ont pu être infectés par une source inconnue de contagement varicellique, il peut en être de même pour les enfants qui, à leur suite, contractèrent la varicelle & qu'il n'est pas absolument nécessaire qu'ils aient contracté leur varicelle auprès du patient atteint d'herpès zoster (LESNÉ & GENNES, COMBY, CONDAT). Mais il n'en reste pas moins ce fait singulier que l'intervalle entre le zona & la varicelle consécutive équivaut à la durée de l'incubation dans la varicelle. Pour mes observations l'intervalle fut le suivant:

Jours	16	17	18	19	20	21
Nombre de cas . .	6	2	2	2	1	3

Une autre circonstance qui est également fort remarquable, s'il ne s'agit vraiment que d'une simple coïncidence due au hasard, c'est qu'aucun des malades atteints d'herpès zoster n'a présenté antérieurement de varicelle démontrable. Par conséquent, ces patients auraient dû se montrer réceptifs à la varicelle; or, en dépit de cette circonstance, ils demeurent indemnes, & ceci malgré des relations fort étroites avec les malades atteints de varicelle à la suite de leur propre zona.

Ainsi que je l'ai plus haut signalé, on trouve dans la

littérature des faits d'herpès zoster — du genre ici visé — dans lesquels les patients avaient déjà contracté une varicelle. A l'exemple de VON BOKAY, je n'ai pas voulu considérer ces faits comme étant en relation avec la varicelle & je n'y ai vu qu'une coïncidence fortuite. Si l'on part de cette idée que l'herpès zoster varicellogène développe la même immunité que la varicelle elle-même, les cas analogues au suivant ne se laissent que bien difficilement expliquer.

Obs. IX. Une fillette de 9 ans entre à l'hôpital le 11 juin 1923 pour un lymphome tuberculeux cervical du côté gauche, affection pour laquelle elle avait déjà été hospitalisée à plusieurs reprises. Elle donne maintenant une réaction de Pirquet positive. Des ganglions ayant bien le volume d'une noisette occupent le côté gauche du cou & l'aisselle gauche; les premiers sont fistuleux. Dans le hile pulmonaire droit se voient des ombres ganglionnaires d'une densité calcaire (ganglions guéris). Le 17 août survient, sans douleurs & sans fièvre, une éruption zostérienne sur le côté gauche du corps; elle s'étend depuis la racine des cheveux, au niveau de la nuque, jusqu'à l'épine de l'omoplate, elle traverse ensuite la face externe de l'épaule & la face externe du membre supérieur pour descendre jusqu'au poignet, d'une part, & sur la face antérieure du thorax, d'autre part (jusqu'au troisième segment cervical). Le 2 sept., seize jours plus tard, le seul enfant de la salle qui n'avait pas eu antérieurement la varicelle tombe malade de cette affection. Quant à la fillette atteinte de zona, elle avait présenté, de manière absolument certaine, une varicelle au mois d'octobre 1921.

Dans ce fait, à mon avis, il n'y a donc aucune raison de considérer le zona comme provoqué par la varicelle. Il est difficile de comprendre qu'une petite fille après avoir déjà présenté une varicelle typique, deux ans plus tard vienne à contracter un équivalent de la varicelle & donner ainsi naissance à des varicelles secondaires. Ici non plus la varicelle n'a pas de source apparente, ce qui montre encore une fois combien il peut être difficile de découvrir l'origine d'une infection de ce genre. Des observations analogues à la précédente ont été faites, entre autres, par VAGLIO, HEUBERGER & SCHEER. Le fait relaté par ce dernier auteur est particulièrement remarquable: une nourrice employée dans un asile de nourrissons

tombe malade avec un herpès zoster; deux semaines plus tard, les nourrissons ont la varicelle &, à la suite de cette endémie, la nourrice finit, elle aussi, par contracter la varicelle. Il fut impossible de découvrir quelque autre source d'infection pour la varicelle.

Chez des patients ayant antérieurement contracté la varicelle & chez une même personne ayant la varicelle postérieurement à un zona, VON BOKAY admet que le zona est l'expression non pas d'une varicelle, mais d'une autre cause génératrice. Pareille position me semble indéfendable. Sinon, pourquoi, dans les cas de ce genre, l'intervalle entre l'herpès zoster & la varicelle est-il si souvent égal à la période d'incubation de la varicelle? Pourquoi en est-il précisément ainsi dans mon obs. IX, où, seize jours plus tard, le seul enfant qui n'avait pas été précédemment atteint par la varicelle la contracta?

A vrai dire, l'herpès zoster est une affection assez rare dans l'enfance. Pendant les années 1922—1927, j'en ai traité à l'hôpital 11 cas au total &, sur ce nombre, 4 se sont montrés en relation si proche avec la varicelle qu'on peut bien supposer un lien étiologique entre les deux. Parmi les sept autres patients, deux seulement avaient eu la varicelle (y compris ma dernière observation — obs. IX), d'où il suit qu'au point de vue où nous nous sommes placés une origine varicellique n'aurait pas été ici possible. Les 5 cas restants n'avaient donc jamais eu de varicelle antérieure, mais dans la salle qu'ils occupaient se trouvaient des enfants réceptifs à l'égard de la varicelle & qui ne la contractèrent pas, bien que des mesures spéciales eussent été prises pour que les relations entre l'enfant au zona & ces autres enfants fussent aussi intimes que possible. A mon avis, dans ces cas également, il n'y a aucune raison pour admettre une étiologie par la varicelle.

Le rapport qui s'observe dans ma série d'enfants entre le zona varicello-gène & le zona non varicello-gène est-il l'expression de la fréquence relative de ces deux genres de zona? On n'oserait l'affirmer, étant donné la faiblesse de mes chiffres. Il est pourtant digne de remarquer qu'ELLIOTT a trouvé à peu

près les mêmes chiffres (5 herpès zosters varicellogènes sur un total de 9 cas).

Un type de zona auquel von Bokay attache une grande importance, car il y voit un argument à l'appui de son opinion sur la nature varicellique de certains zonas, est celui qui s'accompagne de vésicules aberrantes. von Bokay considère ces vésicules comme des vésicules typiques de varicelle. On a décrit nombre de faits de ce genre. J'en ai observé moi-même un cas chez un enfant mais ce fait ne prouve pas que la manière dont von Bokay l'envisage soit toujours exacte.

Obs. X. Une petite fille de 4 ans tombe malade le 23 fév. 1922; elle accuse des douleurs dans la jambe droite. Deux jours plus tard, sa température est de 38° & sa fièvre dure une semaine. Le 25 fév., apparaît au même membre inférieur une éruption formée d'une série de vésicules affectant une disposition rubanée sur la jambe droite & remontant quelque peu sur la partie inférieure de la cuisse; il existe en outre quelques vésicules disséminées à la plante du pied & aux orteils (5^e segment lombaire). En même temps que ces denses groupements de vésicules offrant l'aspect d'un herpès zoster typique, j'aperçois, lors de mon examen, des vésicules disséminées sur le dos & la poitrine; ces vésicules sont entourées d'une peau rouge &, cliniquement, il est impossible de tenter une distinction entre ces efflorescences & les vésicules de la varicelle. Elles s'étaient montrées le lendemain de l'exanthème zostérien. Cette enfant, traitée à domicile, n'avait jamais eu antérieurement la varicelle &, autant qu'on put le savoir, elle n'avait jamais été exposée à une contagion par la varicelle. Elle avait plusieurs frères ou sœurs qui n'avaient jamais eu non plus la varicelle; mais aucun d'eux ne présentait cette affection deux ou trois semaines plus tard.

On peut trouver naturel de concevoir les vésicules aberrantes comme des vésicules d'une varicelle typique, d'autant plus que la fillette n'avait jamais encore eu la varicelle; mais le fait que ses frères ou sœurs — lesquels n'avaient pas eu non plus la varicelle & se trouvaient, chez eux, en relation journalière avec leur sœur atteinte de zona — ne tombèrent pas malades s'oppose à l'hypothèse que les vésicules aberrantes aient été des vésicules varicelleuses & ne plaide pas en faveur de l'opinion que l'herpès zoster dépendrait d'une infection par

la varicelle. On en peut dire autant de plusieurs faits publiés d'herpès zoster avec vésicules aberrantes (exception faite, entre autres, des cas de VON BOKAY, EWEN & LÉRI).

En faveur de l'identité existant entre certains cas d'herpès zoster & la varicelle on a cité les ressemblances de la structure anatomique de leurs vésicules respectives. D'après UNNA, ces deux sortes de vésicules sont tellement semblables que ce fait à lui seul permet de songer à la parenté étiologique des deux affections. Il faut pourtant se garder d'oublier que tous les herpès zoster ne sont pas étiologiquement identiques & que de ce chef on est, semble-t-il, obligé d'exclure *a priori* la possibilité de fonder une étiologie zostérienne uniquement sur les apparences anatomiques. Il est permis d'en dire autant peut-être des »Einschlüsse» de LIPSCHÜTZ dont la similitude, dans l'herpès zoster & la varicelle, serait également favorable à l'identité étiologique des deux affections. Mais n'ayant pas eu l'occasion d'étudier moi-même la structure anatomique des vésicules, je ne veux pas insister davantage sur cet aspect du problème.

Un des plus ardents adversaires de l'idée zoster-varicelle, COMBY¹, a déclaré qu'il ne pourrait croire à l'origine varicelle du zona, tant qu'on n'aurait pas fourni la preuve expérimentale que l'inoculation des vésicules de la varicelle est capable de donner aussi bien une varicelle qu'un herpès zoster, & que l'inoculation des vésicules du zona peut donner à son tour aussi bien un herpès zoster qu'une varicelle.

Que les vésicules de la varicelle puissent parfois — pas toujours — être inoculées est un fait trop bien connu pour qu'il soit besoin de s'y attarder; mais il faut reconnaître qu'on n'a jamais vu un zona faire suite à pareille inoculation. Il faut même avouer que les chances d'obtenir ce résultat sont infiniment médiocres. En comparaison du nombre immense des varicelles typiques, bien rares sont les cas où la maladie pourrait se présenter éventuellement sous la forme d'un zona. Ce serait assurément un très grand hasard, si un zona venait

¹ »Une varicelle ne peut pas plus naître d'un zona qu'un canard d'un œuf de poule» (COMBY).

à se développer après une inoculation de varicelle. On devrait sans doute multiplier indéfiniment ses tentatives d'inoculation avant de voir apparaître un cas d'herpès zoster. Il se peut donc que les résultats négatifs des inoculations précitées ne méritent pas de peser trop lourd dans la balance, en face de certaines données étiologiques concernant la varicelle & l'herpès zoster.

Pour ce qui est du zona, on n'avait pu jusqu'ici le transmettre par inoculation, quand, il y a quelques années, KUNDRATITZ annonça qu'il y était parvenu; autrement dit, il avait provoqué une varicelle par l'inoculation cutanée du contenu des vésicules zostériennes. Les expérimentateurs qui voulurent marcher sur ses traces n'obtinrent jusqu'ici que des résultats négatifs ou dubieux. Avec la même technique que KUNDRATITZ, LAUDA & STÖHR ont inoculé le contenu vésiculaire de 17 cas différents de zona (dont 2 chez des enfants) à 56 nourrissons, qui n'avaient pas eu antérieurement la varicelle, sans obtenir une seule fois une réaction locale manifeste, sans voir même de varicelle se développer après le laps de temps usuel qui sépare l'inoculation & l'éclosion de la varicelle. Six enfants, il est vrai, contractèrent la varicelle de 14 à 18 jours après la séance d'inoculation, mais trois d'entre eux seulement avaient été inoculés, d'où les auteurs précités concluent, avec beaucoup de raison, qu'ils n'ont pas le droit d'attribuer à l'inoculation zostérienne l'apparition de ces cas de varicelle. Les patients atteints d'herpès zoster se trouvaient dans la même salle que les nourrissons inoculés; aussi LAUDA & STÖHR croient-ils davantage à la contagion usuelle observée en d'autres circonstances — où la varicelle fit suite à une infection zostérienne — qu'à une transmission du virus par inoculation. Le fait que la varicelle apparut semble pourtant montrer qu'un cas au moins ou plusieurs des cas d'herpès zoster étaient varicellogènes. COLE & KUTTNER ont de même obtenu des résultats négatifs en voulant reproduire l'expérience de KUNDRATITZ. VAN DRIEL a inoculé le contenu des vésicules du zona à 6 sujets exempts jusque-là de varicelle (4 enfants âgés de 1 à 9 ans & 2 adultes); il ne se manifesta aucune réaction

locale. Treize jours après l'inoculation, il se produisit une varicelle typique chez l'un des adultes. Je ne connais pas d'autres expériences publiées à ce point de vue.

De mon côté, j'ai tenté l'expérience suivante. J'avais dans mon service deux enfants atteints de zona & n'ayant jamais eu antérieurement la varicelle. J'ai inoculé soit par voie sous-cutanée, soit par voie cutanée le contenu des vésicules zostériennes de ces deux enfants à 10 nourrissons exempts jusque là de varicelle. Je n'ai obtenu ni réaction locale, ni infection générale du type de la varicelle. Plusieurs de ces enfants qui avaient été traités assez longtemps à l'hôpital ont contracté dans la suite la varicelle; par suite, l'inoculation ne les avait pas immunisés.

C'est peut-être le lieu d'insister sur ce que des expériences négatives sont en l'espèce moins significatives que des expériences positives. Il peut se faire que KUNDRATITZ ait eu la chance de tomber justement sur des cas de zona se prêtant à une inoculation & se trouvant de plus à un stade propice. Naturellement, on ne peut demander que toutes les inoculations réussissent, même si l'on avait la preuve que l'herpès zoster est capable d'engendrer la varicelle. Constatons justement que dans les inoculations de la varicelle, inoculations qui s'exécutent de la même manière, on ne réussit que chez un certain nombre d'enfants. Il se peut donc qu'il faille abandonner à des recherches ultérieures le soin de nous dire dans quelle mesure, avec des expériences analogues à celles de KUNDRATITZ, il est possible de provoquer une varicelle expérimentale par l'inoculation du zona.

On fera bien d'agir de même avec les expériences d'immunisation contre la varicelle au moyen du sérum des convalescents d'herpès zoster. Pour ma part, j'ai fait avec le sérum des convalescents de varicelle une série d'essais dans le but de prévenir la varicelle &, de même que la plupart de ceux qui l'ont également tenté, j'ai trouvé que dans certains cas il est réellement possible d'obtenir cette immunisation avec l'emploi prophylactique du sérum des convalescents, mais que cette protection est très capricieuse & ne se montre efficace que dans un tiers environ des cas ainsi traités. Aussi ne peut-on

guère demander que, pour la démonstration de la nature varicellique du zona, il faille exiger que le sérum zostérien immunise d'une manière constante à l'égard de la varicelle. Ici également KUNDRATITZ se trouve en mesure de nous annoncer des résultats exclusivement positifs. Au cours d'une endémie de varicelle il injecta 4 c.c. de sérum de convalescents du zona à plusieurs enfants & put ainsi mettre tous ces enfants à l'abri de la varicelle. LAUDA inocula 17 enfants avec 5 à 6 c.c. de sérum zostérien & vit 10 de ces enfants contracter la varicelle. SICARD & PARAF sont arrivés à des résultats complètement négatifs.

Les recherches à ce sujet n'ont donc rien de définitif & ne sont pas suffisamment concordantes pour qu'on puisse juger la question résolue; il se peut même qu'il soit difficile de résoudre par ce moyen l'étiologie de la varicelle en fonction de l'herpès zoster, puisque le sérum varicellique, sauf dans un certain nombre de cas, ne contient pas lui-même une quantité suffisante de principes immunisants pour conférer, par injection, une immunité réelle contre la varicelle. On peut du reste se demander si l'immunisation qui paraît se produire est, en elle-même, une preuve que c'est bien l'herpès zoster qui l'a produite. Un petit nombre de résultats positifs, c'est-à-dire d'immunisations, peuvent tenir à des circonstances fortuites; certains enfants, par exemple, en dépit d'affirmations contraires, ont pu déjà être atteints par la varicelle, ou bien les malades atteints de zona ont eux-mêmes déjà eu la varicelle &, par suite, leur sérum contient des anticorps de la varicelle. NETTER a attiré l'attention, d'une façon très évidente, sur le fait que des expériences négatives avec le sérum des convalescents du zona ne plaident qu'assez mal contre la nature varicellique de l'herpès zoster, en raison des allures capricieuses que présente d'ordinaire le traitement par le sérum de convalescents — j'ajouterais même volontiers: et en raison de ce que nous ignorons à l'avance quelle est la nature, varicellique ou non, du zona en cause. Nous n'avons certainement aucun droit de penser qu'un zona d'une autre étiologie soit capable d'immuniser contre la varicelle.

NETTER estime néanmoins que, pratiquement parlant, tout herpès zoster est varicellique. C'est l'étude sérologique à laquelle il s'est livré qui l'a conduit à s'éloigner à ce point de la conception primitive de von BOKAY. Par la réaction de fixation du complément il a pu démontrer en effet, d'une manière presque constante, l'existence d'anticorps de la varicelle dans le sérum des malades zostériens qu'il a examinés.

De différents côtés (DOLD, KOLMAR & LANGER), & presque en même temps, on a signalé que la varicelle donne naissance à des anticorps spécifiques, démontrables par la réaction de fixation du complément. Partant de ces recherches, CORNELIA DE LANGE a prouvé, chez un patient atteint de zona varicello-gène, l'existence d'anticorps de la varicelle dans le sérum. D'après cet auteur, des recherches similaires ont été faites de différents côtés avec des résultats variables (AVIRAGNET, HUBER & DAYRAS, PINCHERLE & VAGNI, VON BOKAY, NETTER, URBAIN, LAUDA & SILBERSTEIN, sans parler des autres). LAUDA & SILBERSTEIN ont entrepris à ce point de vue des recherches étendues, mais, sur 26 sérums d'herpès zoster mis à l'essai, ils n'ont jamais rencontré une réaction de fixation qui témoigne en faveur d'une immunité biologique. Comme on l'a vu, c'est à des conclusions diamétralement opposées que sont arrivés NETTER & ses collaborateurs. Dans un grand nombre de publications successives ils ont exposé la marche de leurs expériences &, dans leur dernier mémoire, ils signalent qu'ils ont trouvé une réaction positive de la fixation du complément 93 fois sur 100 cas examinés. Mais ici il convient d'observer que, dans 16 de ces cas seulement, il y avait des raisons cliniques pour admettre une étiologie de l'herpès zoster en fonction de la varicelle. Bien plus, dans l'herpès zoster arsenical & plusieurs autres formes de cette affection, ils disent avoir démontré la présence des anticorps de la varicelle. Cette constatation n'est guère favorable à la spécificité de cette réaction de la fixation du complément, quand il s'agit de la varicelle. Puisqu'on peut démontrer sérologiquement des anticorps de la varicelle dans des cas où ni la clinique, ni l'étiologie ne témoignent en faveur de la varicelle, on n'a guère le droit d'ac-

corder une confiance exagérée à cette méthode de recherche. VON BOKAY estime aussi qu'elle manque de sécurité; il n'obtint aucune fixation du complément avec l'antigène de l'herpès zoster & le sérum de la varicelle. Avec l'antigène de varicelle & le sérum zostériens il obtint 3 fois sur 4 des résultats positifs, mais il n'y eut de forte inhibition de l'hémolyse que dans un seul cas. J'ai moi-même recherché la réaction de la fixation du complément dans 2 cas d'herpès zoster. L'un de ces cas était celui de l'obs. V.

Le 29 août, vingt-quatre jours après l'apparition de l'herpès zoster, on prend, en vue de la réaction de la fixation du complément, du sérum des enfants qui, du 21 au 23, avaient contracté la varicelle à la suite de ce zona; à titre de contrôle, on prend en même temps le sérum de deux enfants qui n'avaient pas été atteints par la varicelle. Comme antigène on se sert d'un extrait des croûtes développées sur les pustules de la varicelle, extrait préparé à peu près suivant la même technique que celle de NETTER. Pour la réaction on emploie 0,4 c.c. de complément & 2 c.c. de sérum. Les échantillons de contrôle ne présentent aucun arrêt de l'hémolyse. L'enfant zostérien donne un arrêt positif; il en est de même avec 2 des 5 enfants qui avaient contracté la varicelle.

Ma seconde expérience de fixation du complément fut faite avec l'antigène & le sérum empruntés à une petite fille de quatre ans atteinte de zona.

Obs. XI. Un oncle maternel est mort de tuberculose en oct. 1925. La jeune patiente a été exposée à la contagion. Une infection tuberculeuse sans lésion démontrable est constatée chez elle au cours d'un examen pratiqué le 29 mars 1926, pour la raison que ses trois frères ou sœurs venaient presque en même temps de tomber malades d'une pleurésie tuberculeuse. Un mois plus tard environ, il se développe chez elle un herpès zoster recouvrant la face interne de la cuisse droite, de la jambe & du sacrum du côté droit. La réaction de fixation du complément est négative aussi bien avec le sérum zostérien & l'antigène varicellique qu'avec l'antigène zostérien & le sérum varicellique. La fillette n'avait pas eu la varicelle. D'autre part, l'herpès zoster n'aboutit pas à des cas secondaires de varicelle; il est donc possible que l'étiologie n'ait ici rien offert de commun avec la varicelle.

Mon expérience personnelle est ainsi fort limitée, mais, à m'en rapporter aux données de la littérature médicale & aux difficultés reconnues de la réaction de la fixation du complément, je crois néanmoins que, dans ce débat sur la nature varicellique du zoster, je peux me faire une idée de la valeur de la réaction en tant que moyen adjuvant du diagnostic. On ne peut nier qu'il se forme des anticorps spécifiques dans la varicelle &, par conséquent aussi, dans l'herpès zoster qui dérive d'une varicelle. Mais la démonstration ne semble pas constante &, par suite, il ne semble pas qu'un résultat négatif doive exclure, pour un herpès zoster, la possibilité d'être varicellogène. D'autre part, je crois qu'il ressort avec toute l'évidence désirable que cette réaction de la fixation du complément n'est pas spécifique. Les recherches de NETTER en sont la preuve, puisque, pratiquement parlant, tout zona, même symptomatique, même consécutif à des traumatismes ou des intoxications, donna la réaction de la fixation. Il se peut donc que l'épreuve positive obtenue dans mon obs. V indique la formation d'anticorps varicelliques chez cette enfant atteinte de zona; mais il n'est pas forcé que ce résultat en soit la preuve. Il me semble donc, au moins avec la technique sérologique actuelle, qu'il n'y a pas grand profit à retirer de cette méthode d'examen pour essayer de différencier le zona varicellogène des autres zonas.

Il s'ensuit qu'il faut reconnaître que, d'une manière générale, les différentes tentatives expérimentales ayant pour but de démontrer l'une ou l'autre conception du zona ont échoué; les observateurs sont arrivés à des résultats divergents &, jusqu'à plus ample informé, par conséquent, les réactions positives sont d'un bien médiocre secours pour étayer un jugement. D'autre part, le résultat de ces recherches expérimentales ne donne aucun appui non plus à l'opinion que le zona ne peut être d'origine varicellogène.

Ceci étant, les seules données positives auxquelles nous puissions nous attacher pour l'instant sont celles que fournit l'observation clinique; mais elles sont de telle nature que, pour ma part, je n'arrive pas à douter que le zona puisse se déve-

lopper à l'occasion d'une infection par la varicelle. Les objections qu'on a faites (rareté de l'herpès zoster varicellogène en comparaison du grand nombre des varicelles; différences du tableau clinique; absence de concordance, au point de vue de l'immunité, entre le zona & la varicelle &c. . .) ne sont pas suffisamment fortes pour établir la proposition contraire; elles sont de plus incapables d'expliquer les relations qui, au point de vue épidémiologique, unissent le zona & la varicelle. Une objection qu'on ne cesse de faire du côté français (SICARD) est que, dans le zona, le liquide rachidien offre des modifications inflammatoires, alors qu'il n'en offre pas dans la varicelle. Pour ce qui est la varicelle, je ne peux rien dire, mais, dans les 6 cas de zona où j'ai pratiqué la ponction lombaire, le liquide rachidien était absolument normal.

Mais si, en raison d'observations purement cliniques, on arrive à penser que l'herpès zoster peut se développer par le contagement de la varicelle, on est contraint par ailleurs d'avouer qu'on observe de bien nombreuses cas singuliers où nous ne parvenons pas à expliquer rigoureusement l'apparition du zona après un contagement varicellogène envisagé du point de vue épidémiologique, si nous partons de l'idée, que l'immunité laissée derrière lui par un herpès zoster varicellogène équivaudrait à celle que confère une varicelle vulgaire (obs. IX).

Entre l'opinion qui admet comme une vérité cliniquement démontrée, confirmée par l'expérience acquise à ce jour, que certains herpès zoster peuvent avoir des propriétés varicellogènes & l'opinion, par exemple, de NETTER, URBAIN, KUNDRA-TITZ & autres qui aiment à penser que tout zona ou presque tout zona est provoqué par la varicelle, il y a un très grand pas. Pour avoir le droit de le franchir, il nous faudrait toutes sortes de preuves épidémiologiques & cliniques; or elles nous font défaut. Bien plus, la clinique s'oppose plutôt nettement à ce que ce pas soit franchi. Les divers arguments expérimentaux qu'on avance en faveur de la seconde conception, ainsi que j'ai tenté de le montrer plus haut, sont, pour l'instant, dépourvus de valeur probante. Cette généralisation de la théorie du zona-varicelle fut certainement nuisible, car la

théorie y gagna beaucoup d'adversaires qui peut-être à tort, s'opposent au triomphe de cette idée que le zona, dans certains cas, sans doute assez rares, dépend du contagement de la varicelle. Mais comment concevoir la pathogénèse de ce zona varicellique? C'est un point que j'aborderai plus loin.

Zona et tuberculose.

Nous en arrivons ainsi à la seconde question que nous nous posons au début. Chez les deux fillettes dont j'ai parlé, l'éruption du zona avait-elle quoi que ce soit de commun avec la maladie pour laquelle elles étaient traitées, c'est-à-dire avec la tuberculose? Il suffit peut-être de parcourir les observations que j'ai résumées plus haut, pour penser qu'une pareille question est justifiée. Dans 7 cas sur 10, en effet, il existait chez mes petits malades une affection ou une infection tuberculeuse; dans les 3 cas restants l'épreuve de la tuberculine ne fut pas tentée. Mais voici 3 cas nouveaux qui ne sont pas sans intérêt.

Obs. XII. Petit garçon de six ans & demi. Il a eu la varicelle. A partir du milieu de juillet 1927, il devient mal en train, perd l'appétit, a de la fièvre. Le 29 juil., apparaît au côté gauche un herpès zoster qui répond au territoire allant du 2^e au 5^e segment dorsal. En raison des symptômes généraux que présente cet enfant, quand il vient se faire examiner le 4 août, je fais un essai avec la tuberculine; la réaction de Pirquet est positive. De plus, à la partie supérieure du hile gauche, je constate la présence d'une ombre ganglionnaire, grosse comme une noisette & se projetant en dehors dans le champ pulmonaire; on a l'impression qu'il s'agit d'une lésion récente. L'enfant est traité à l'Hôpital des Enfants pendant quelque temps, puis on le renvoie chez lui; il était alors afebrile, mais la condensation observée dans le hile persistait.

Obs. XIII. Petite fille de 5 ans $\frac{1}{2}$. La mère a eu une pleurésie tuberculeuse. Une sœur est traitée dans un sanatorium pour tuberculose pulmonaire, une autre se trouve dans un hôpital de la côte pour une affection tuberculeuse; une seule est bien portante. La fillette elle-même est demeurée bien portante jusqu'au milieu de mai 1927; c'est alors qu'elle tombe malade avec

un herpès zoster typique qui embrasse la région longeant la crête iliaque droite, ainsi que la face interne de la cuisse droite, territoire qui répond aux 1^{er} & 2^e segments lombaires. Elle donne une réaction de Pirquet positive, mais n'offre aucune lésion apparente du hile, non plus qu'aucun symptôme dérivant d'une localisation tuberculeuse siégeant ailleurs.

Obs. XIV. Un garçon de 11 ans était traité, depuis le 13 avril 1923, à l'Hôpital des Enfants pour une pleurésie tuberculeuse droite. Autant qu'on sache, il n'a jamais eu la varicelle. La réaction de Pirquet est positive. Symptômes physiques à la date du 21 avril (aussitôt avant l'éruption du zona): matité dans la moitié inférieure du poumon droit, ainsi qu'affaiblissement du murmure vésiculaire & bruits de frottement. A l'examen radiographique, en sus des modifications habituellement engendrées par la pleurésie, on trouve l'ombre du hile droit très légèrement agrandie; le hile gauche est normal. Pas de fièvre. Le 4 mai, apparaît un herpès zoster typique répondant aux 3^e, 4^e & 5^e segments dorsaux de la moitié droite du thorax & se prolongeant sur la face postérieure du bras droit, ainsi que sur la face interne du coude. La pleurésie ne subit pas de brusques modifications avec l'éclosion de l'exanthème & poursuit une évolution usuelle.

Dans pas moins de 10 cas de zona sur 16 chez l'enfant, j'ai observé, en ces six dernières années, une combinaison avec la tuberculose. Que nombre d'enfants d'âge scolaire soient en état d'infection tuberculeuse n'est certainement rien de surprenant & n'implique nullement un rapport avec quelque autre maladie concomitante. Mais ici, dans 7 cas sur 10, il s'agit non pas uniquement d'infections tuberculeuses, mais de véritables affections tuberculeuses. C'est cette circonstance qui me donne à penser que nous n'avons pas affaire à une coïncidence fortuite, mais que nous sommes en droit de songer à certaines relations logiques.

Cette manière de voir gagne en vraisemblance quand on parcourt la littérature médicale; on y voit avec quelle fréquence étonnante l'herpès zoster apparaît chez les tuberculeux. Sur 21 autopsies, HEAD & CAMPBELL ont rencontré 5 fois une tuberculose pulmonaire étendue & 5 fois des lésions tuberculeuses plus légères (pleurésies &c. .): Sur 21 autres cas d'autopsie glanés dans les publications médicales, on trouve 8 fois

une tuberculose pulmonaire étendue, 1 fois une induration du lobe supérieur, 1 fois une pleurésie. On peut donc répéter avec ARNSTEIN que, dans près de la moitié des cas où l'autopsie révèle des altérations des organes internes, on rencontre une combinaison de l'herpès zoster avec la tuberculose. Bien plus, dans nombre de cas d'herpès zoster empruntés à la littérature médicale, mais non suivis d'autopsie, on signale une tuberculose concomitante, habituellement sous forme de tuberculose pulmonaire, mais parfois encore sous forme de pleurésie, de tuberculose ostéo-articulaire, de tuberculose testiculaire, d'irritation méningée légère &c. . . CONOR a passé en revue les publications concernant les faits de ce genre jusqu'en 1906 & ARNSTEIN jusqu'en 1923; je me dispenserai donc d'en parler plus en détail & je renvoie à leurs travaux.

Tout dernièrement MAGNUSSON, de Reykavik, a relaté 10 cas d'herpès zoster provenant d'un sanatorium pour tuberculose. Il exprime en outre l'opinion que la tuberculose ou les toxines tuberculeuses peuvent donner naissance au zona. D'autres auteurs sont du même avis. JESSNER croit même que le zona est une manifestation commune dans la tuberculose pulmonaire.

ARNSTEIN pense que l'irritation chronique des ganglions spinaux par les toxines tuberculeuses favorise l'éclosion du mal; les toxines engendreraient ainsi une sorte de prédisposition générale dans les ganglions spinaux &, par la suite, il suffirait de l'arrivée d'un autre agent d'irritation pour que les ganglions vinssent à s'altérer & donner naissance à un herpès zoster. On le voit survenir encore dans d'autres maladies infectieuses aiguës & chroniques, par exemple, dans la malaria, la syphilis, la pneumonie. La tuberculose ne se distingue donc pas ici des autres maladies infectieuses; elle s'accompagne seulement, beaucoup plus souvent que les autres, d'herpès zoster, ce qui peut tenir à ce que ses toxines ont une plus grande affinité pour les ganglions spinaux que les autres poisons bactériens ou les autres toxines. Mais ce résultat peut tenir aussi à la formidable diffusion de la tuberculose en comparaison des autres infections chroniques.

Une raison nouvelle pour que les toxines tuberculeuses jouent un rôle dans la production du zona nous est peut-être offerte par l'éclosion de cette affection après emploi de la tuberculine chez les tuberculeux; il existe en effet plusieurs observations de ce genre. SPITZER en cite un cas chez un patient atteint de tuberculose pulmonaire & MORO signale, en passant, une éruption zostérienne chez un enfant après une friction abdominale faite avec une pommade à la tuberculine; RÜSCHER relate 3 cas se rapportant tous à des enfants, chez lesquels après une violente réaction intracutanée, une injection sous-cutanée & une inoculation de Pondorf il se développa un herpès zoster; HOKE en vit un également après l'injection sous-cutanée de 0,5 mgr. d'A.T., avec récurrence du zona trois semaines plus tard dans le même territoire après emploi de la même dose de tuberculine; MAGNUSSON enfin a vu, d'une part, une récurrence d'herpès zoster après une injection de tuberculine chez une personne qui, sept ans plus tôt, avait eu un zona &, d'autre part, un herpès zoster apparaître en conséquence d'une inoculation de Pondorf. Ces faits sont les seuls que j'ai réussi à découvrir dans la littérature médicale, mais probablement les observations de ce genre sont beaucoup plus nombreuses que les publications ne tendraient à le faire croire. En tout cas, l'herpès zoster a suivi de si près l'épreuve de la tuberculine qu'on a de la peine à ne pas admettre une relation entre les deux. En pareil cas, la tuberculine agit-elle exclusivement par ses propriétés spécifiques ou bien d'une manière non spécifique? Il est difficile d'en décider. Il convient pourtant de signaler qu'on a également observé herpès zoster après des injections non spécifiques, telles que les injections de lait dans le traitement protéinique, & ceci peut nous incliner à penser que ce n'est pas l'élément spécifique de la tuberculine qui favorise l'éclosion du zona.

La grande fréquence de la tuberculose parmi mes enfants zostériens & des constatations similaires faites par ailleurs (RITTER, CONOR, ARNSTEIN, MAGNUSSON, COMBY &c.) rendent extrêmement vraisemblable, à mon avis, que la tuberculose engendre d'une façon ou de l'autre — peut-être par l'action de

ses toxines sur les ganglions spinaux, ainsi que l'admet ARNSTEIN — une prédisposition à l'herpès zoster. Je ne crois donc pas que ce soit la tuberculose comme telle qui provoque l'herpès zoster — sinon dans des cas exceptionnels, par exemple, en cas d'affection réellement tuberculeuse des ganglions spinaux. Il faut donc l'entrée en scène de quelque autre facteur.

Une question qu'on peut se poser est celle-ci: Pourquoi le zona ne se généralise-t-il pas? Pourquoi se jette-t-il sur un petit territoire & pourquoi sur tel territoire en particulier, s'il est vrai que les toxines de la tuberculose déterminent une prédisposition générale au zona? En d'autres termes: La tuberculose a-t-elle aussi quelque chose à voir dans la localisation de l'herpès zoster, quand ce dernier survient chez des tuberculeux? C'est là une question fort intéressante, mais d'une portée qui dépasse de beaucoup le sujet que je traite.

Elle paraît néanmoins justifiée, quand on passe en revue les observations précédentes sous le rapport du siège comparé de l'herpès zoster & des lésions tuberculeuses. Dans mon obs. I, on trouvait un zona intercostal gauche, en même temps qu'une tuberculose des ganglions bronchiques, en voie de guérison, dans la partie supérieure du hile gauche; dans l'obs. V, l'herpès zoster, de même que la pleurésie existante, occupait la moitié gauche du thorax; dans les obs. VII & VIII, le zona intercostal siégeait à droite & s'accompagnait d'une tuberculose des ganglions bronchiques du même côté; dans l'obs. IX, les lymphomes tuberculeux présents étaient situés dans l'aisselle gauche & le côté gauche du cou, pendant que l'herpès zoster s'étendait sur le cou, la partie supérieure du thorax & le bras du côté gauche; dans l'obs. XII, on trouvait un zona intercostal gauche avec une tuberculose aiguë des ganglions bronchiques gauches; dans l'obs. XIV enfin, il y avait une pleurésie droite & un zona intercostal également droit. C'est seulement chez 3 des autres enfants infectés par la tuberculose qu'il n'y avait pas de lésion tuberculeuse localisable en rapport avec le segment neuro-cutané atteint par le zona; dans les obs. X & XIII, l'herpès zoster occupait le sacrum, ainsi que la cuisse du côté droit & dans l'obs. II il existait un zona

intercostal gauche. Dans les deux premiers cas (obs. X & XIII), il n'est pas impossible que la tuberculose ait intéressé les ganglions mésentériques. En tout cas, il n'y avait pas d'altération du hile.

Ainsi donc, chez 7 enfants sur 10 à présenter une tuberculose locale, la disposition du zona correspondait à la localisation des lésions tuberculeuses démontrables. Chez les enfants restants on ne put mettre de tuberculose locale en évidence. Mais il ne suffit pas au zona d'occuper le même côté que la tuberculose; le niveau de la localisation du premier répond encore à la situation de la seconde. C'est dans un cas seulement qu'il ne s'agissait pas d'une tuberculose intrathoracique (obs. IX); mais ici justement on rencontrait non pas un zona intercostal, mais un zona localisé plus haut, au niveau du cou, là où siégeaient les lymphomes tuberculeux. Par conséquent, il semble que, dans la tuberculose, l'herpès zoster se localise de préférence au niveau des segments cutanés qui répondent à la situation de l'affection tuberculeuse.

Mes observations ne sont nullement isolées; elles cadrent au contraire fort bien avec celles des auteurs qui se sont intéressés à la question. Dans 10 cas de MAGNUSSON on trouve, pour 6 cas, des indications relatives au siège de l'herpès zoster & d'une affection tuberculeuse unilatérale; or, dans tous ces 6 cas, le zona affectait le même côté & le même segment neurocutané que la tuberculose. Dans 2 autres cas, il s'agissait d'une phthisie associée à une tuberculose de l'intestin & le zona se développa dans les régions lombaires. Dans un neuvième cas, il existait un herpès zoster du palais & de la langue après injection de tuberculine chez une phthisie bilatérale; dans le dixième cas, il existait de même une phthisie bilatérale avec un zona du côté droit. SCHREIBER a publié des observations d'enfants atteints d'herpès zoster du même côté que la pleurésie. Mais celui qui a le plus insisté sur les analogies concernant les localisations de l'herpès zoster & de la tuberculose est ARNSTEIN dans un travail dont j'ai déjà parlé. Cet auteur a constaté que, dans la majorité des cas, l'éruption zostérienne apparaît au niveau des territoires cutanés corres-

pendant à l'affection pulmonaire &, en cas de foyers multiples, au niveau du territoire qui répond aux lésions les plus graves ou les plus aiguës.

En tant qu'affection organique, la tuberculose ne diffère pas, au point de vue qui nous occupe, des autres maladies des organes internes. Or, avec ces dernières, on a observé parfois aussi un herpès zoster dont la localisation répondait au segment cutané de l'organe malade. Dans la pneumonie, les néphrites, les hépatites, on a décrit un grand nombre de cas de zona concomitant. Mais il semble que ce soient les affections pulmonaires qui s'associent de préférence à l'herpès zoster. Tout ceci ne permet guère de douter qu'il existe un lien entre l'éclosion de l'herpès zoster & les affections des organes internes. D'après ARNSTEIN, il serait même assez rare que le zona survint sans affection démontrable de leur côté. Parmi ses 36 observations personnelles pareil cas ne se produisit que 4 fois, mais ce rapport n'a peut-être guère le droit d'être érigé en règle, car beaucoup de ces malades étaient venus consulter à l'hôpital que fréquentait ARNSTEIN non pour leur zona, mais pour une maladie interne.

On cherche à expliquer l'éclosion de cet herpès zoster d'une façon analogue aux zones cutanées de HEAD. HEAD & MACKENZIE furent les premiers à décrire les projections cutanées segmentaires des perceptions, des sensations douloureuses provenant des organes internes, sensations qui se manifestent soit spontanément, soit comme d'hyperalgésies. C'est là une question maintenant si bien connue & si couramment utilisée au point de vue diagnostique qu'il est probablement superflu d'en parler plus longuement. L'hyperalgésie segmentaire qui accompagne les maladies des organes internes proviendrait (L. H. MÜLLER) de ce que l'irritation douloureuse née dans un viscère chemine le long des nerfs sympathiques, puis des racines antérieures ou postérieures, pour aboutir à la substance gélatineuse de la moelle épinière. D'ici l'excitation irradierait, entre autres directions, vers les nerfs de la sensibilité douloureuse qui, venus de la peau, cheminent dans le même segment de la moelle. Cette sensation douloureuse

d'origine viscérale rayonne donc vers la zone cutanée correspondante & se trouve ainsi transposée dans des territoires cutanés qui, pour les divers organes, sont toujours les mêmes & qui, par conséquent, jouent dans une certaine mesure le rôle de signaleurs dans les maladies de ces organes.

Avec une affection pulmonaire la douleur se projette vers la peau de la même moitié du thorax, où l'on rencontre souvent à cette occasion une hyperalgésie accusée; dans 100 cas de pneumonie unilatérale, BULLOWA a trouvé l'hyperalgésie surtout prononcée du côté homonyme à la pneumonie. Il n'est cependant pas possible de reconnaître le lobe qui est atteint, car l'étendue de l'algésie ne répond pas à celle des scissures. Quelquefois, chez l'enfant, j'ai pu localiser des bronchopneumonies, non localisables par les signes physiques, au moyen des réactions douloureuses que provoquait chez eux la pression du stéthoscope, quand j'auscultais. BARTENSTEIN a montré que les zones de Head apparaissent quelquefois chez l'enfant à l'occasion de diverses maladies internes; d'autre part, en ce qui concerne la tuberculose des ganglions bronchiques & la tuberculose pulmonaire infantile, NOEGGERATH & SALLE ont constaté la présence de zones cutanées hyperalgésiques au niveau du thorax chez 16 enfants sur 24; l'exploration de 8 cas de contrôle ne leur montra rien de pareil.

Les segments cutanés qui sont en relation avec les organes intrathoraciques répondent, de l'avis à peu près général, aux 3° & 4° segments cervicaux & aux segments dorsaux allant du 3° au 9° (HEAD) — le plus habituellement du 2° au 4° segment dorsal — mais ils peuvent éventuellement empiéter sur le 4° cervical & le 5° dorsal (NOEGGERATH & SALLE); ARNSTEIN indique le territoire allant du 3° segment cervical au 7° segment dorsal. Dans mes observations d'enfants le zona était localisé entre les 2° et 7° segments dorsaux. BULLOWA qui a soumis cette question à une étude approfondie croit pouvoir distinguer deux territoires segmentaires pour le poumon: un supérieur comprenant les segments allant du 3° cervical au 2° dorsal & répondant au parenchyme pulmonaire, l'autre inférieur, répondant à peu près au 7° segment dorsal & se rapportant

au système artériel du poumon. Cette division serait commandée par la situation différente des éléments embryonnaires primitifs du hile & de l'artère pulmonaire. Dans les maladies du système artériel des poumons l'herpès zoster peut se montrer à peu près au niveau du 7^e segment dorsal &, dans les maladies parenchymateuses, au niveau des segments allant du 3^e cervical au 2^e dorsal.

De ce qui vient d'être dit résulte qu'il existe un certain rapport entre la douleur & l'hyperalgésie localisées à certains segments cutanés, d'une part, & les maladies des organes internes répondant aux mêmes segments d'autre part. Le zona qui accompagne de temps à autre une maladie d'organe interne se localise habituellement dans le même segment que celui répondant à cet organe; ceci explique qu'on ait cherché à interpréter cette localisation zostérienne en se fondant sur ce qu'on croit savoir de l'origine des hyperalgésies segmentaires. L'apparition de l'herpès zoster doit elle-même dépendre, en une certaine mesure, des excitations sensibles qui proviennent de l'organe malade. Mais comment concevoir cette interdépendance?

Une série de recherches ont démontré, comme on le sait, que dans l'herpès zoster on rencontre généralement des altérations anatomiques au niveau des ganglions spinaux qui répondent aux territoires cutanés intéressés. Souvent ces lésions se prolongent dans les racines nerveuses qui en partent & jusque dans les cornes postérieures, voire même à des distances encore plus considérables à l'intérieur de la moelle épinière. D'habitude le nombre des ganglions spinaux malades est supérieur au nombre de ceux qui répondent directement à l'étendue cutanée de l'herpès zoster.

Ces lésions anatomiques sont en quelque sorte trop grossières pour qu'on puisse les supposer dues seulement à l'irradiation douloureuse partie de l'organe interne malade. Elles doivent dépendre de quelque agent infectieux ou de quelque toxine, lesquels ne sont pas de toute nécessité en rapport avec la maladie qui existe dans l'organe interne affecté. Mais la localisation dans les ganglions, qui, on a le droit de le penser, reçoivent incessamment les excitations provenant de l'organe malade,

présuppose justement que ces ganglions constituent à un titre quelconque un *locus minoris resistentiae*, auquel s'attaquent de préférence les agents infectieux ou les produits toxiques circulant dans l'organe. ARNSTEIN pense qu'une irritation prolongée de ce genre détermine dans les ganglions spinaux certaines modifications, peut-être chimiques et de nature colloïdale, lesquelles engendrent une prédisposition locale qui, à son tour, favorise la fixation du virus zostérien dans ces mêmes ganglions.

Si nous revenons aux localisations de la tuberculose dans leurs rapports avec l'herpès zoster, rappelons-nous, comme je l'ai signalé plus haut, que le zona survient avec une fréquence surprenante justement dans la tuberculose; ce fait, d'après ARNSTEIN, indiquerait que, d'une manière générale, les toxines tuberculeuses déterminent une prédisposition morbide dans les ganglions spinaux. Ce n'est pas tout: les lésions tuberculeuses locales du poumon ou des ganglions lymphatiques pulmonaires, agissent à leur tour et, en tant qu'affection organique, produisent une sorte de sympathie exagérée dans les ganglions spinaux répondant à l'organe. On s'expliquerait ainsi pourquoi la tuberculose se combine avec une fréquence si singulière — comme en témoignent plusieurs observateurs — à l'herpès zoster. Mais la tuberculose peut-elle de la sorte, sans le secours d'autres agents infectieux ou d'autres toxines, donner naissance au zona?

A ce point de vue, la plupart des médecins sont peut-être convaincus que l'herpès zoster est généralement provoqué par un agent spécifique, que c'est donc une maladie infectieuse spécifique. Un argument en faveur de cette opinion serait l'apparition simultanée, en foyers, du zona à certaines époques de l'année. L'herpès zoster est surtout fréquent en automne & au printemps. On a même décrit de véritables épidémies zostériennes, au cours desquelles un grand nombre de personnes appartenant à un même milieu sont tombées malades à la fois. On a ainsi quelques raisons plus ou moins probantes pour soutenir le transfert direct du contagé (BAUMEISTER GELIPPE, CRUCHET, VERAS). Pour appuyer l'origine in-

fectieuse de la maladie, on a encore cité la rareté des récurrences, ce qu'on interprète alors comme une sorte d'immunité produite par la première atteinte. A tout prendre cependant, l'herpès zoster est une maladie rare & c'est un véritable hasard si une personne contracte deux fois cette infection spécifique. Du reste, une récurrence ne plaide pas forcément contre l'immunisation, puisque l'étiologie peut être variable. Il convient en effet de ne pas oublier que, en plus de cet agent spécifique inconnu, auteur de l'herpès zoster en tant que maladie infectieuse, il existe encore d'autres agents infectieux, capables d'engendrer des manifestations morbides du même aspect. Un de ces agents infectieux serait la varicelle. Nous voici donc revenus à notre première question — le zona peut-il dériver d'une infection par la varicelle? — question à laquelle, pour ma part, j'ai répondu affirmativement, en m'appuyant sur les observations cliniques existant à ce jour.

Nous avons le droit de supposer que le virus de la varicelle qui, après l'infection, circule dans le courant sanguin peut, en certains cas, se fixer dans les cellules des ganglions spinaux, ainsi que dans les parties immédiatement voisines du système nerveux; & ce sont les altérations qu'il y provoquera qui donneront naissance à un herpès zoster dans le segment cutané correspondant. Que s'il existe maintenant une prédisposition générale chez l'individu & une prédisposition locale dans certains ganglions spinaux, comme ce serait le cas pour quelques affections tuberculeuses intrathoraciques, on comprend que le virus de la varicelle se cantonne justement dans ces ganglions. Ceux-ci constituent peut-être un *locus minoris resistentiae* & possèdent pour le virus de la varicelle une affinité supérieure à celle de la peau; telle serait la raison pour laquelle le zona, conséquence de la maladie du ganglion se substituerait à la varicelle.

Mais il peut arriver aussi que l'hyperalgésie de certaines régions cutanées offre également des conditions favorables à l'agent de la varicelle. On sait très bien que les vésicules s'accumulent de préférence dans les régions cutanées qui, d'une façon ou de l'autre, sont irritées ou qui antérieurement se trou-

vaient malades (voir, entre autres, GAUTIER). LEHNER part de l'idée que les altérations des ganglions spinaux augmentent l'excitabilité du territoire cutané innervé par les nerfs malades & ralentit peut-être ainsi la circulation du sang, en conséquence de quoi les virus s'y fixeraient plus aisément. KÜRTHY, ZAK & VON Soos ont décrit des érythèmes dans les zones de Head, ce qui pourrait aider à démontrer la justesse de l'opinion de LEHNER. On sait que la varicelle peut se localiser exclusivement sur un petit territoire cutané bien circonscrit & WIELAND l'a de nouveau rappelé ces temps derniers. D'après cette conception de l'«herpès zoster varicellogène», les vésicules sorties seraient donc de véritables vésicules varicelliques, ce qui expliquerait l'infectiosité du contenu hérpétique du zona varicellique, infectiosité difficilement explicable si le virus occupait les ganglions spinaux, c'est-à-dire une région très centrale, & si les vésicules étaient secondaires à l'altération des ganglions spinaux. En d'autres cas un exanthème varicellique plus étendu se développerait en même temps & nous aurions alors devant nous le tableau d'un herpès zoster à vésicules aberrantes. Je tiens à rappeler encore une fois que tous les zonas de ce dernier genre ne peuvent certainement pas être comptés ici.

GUNDERSEN interprète d'une manière radicalement opposée l'herpès zoster varicellogène. Il va même jusqu'à considérer toute varicelle comme la traduction d'une maladie des ganglions spinaux; que si l'on rencontre le plus communément un exanthème diffus, c'est que l'individu n'est pas encore immunisé. Quand, toujours d'après lui, l'infection varicellique se présente à l'état d'herpès zoster, c'est que le sujet a été antérieurement immunisé; l'herpès zoster serait ainsi une infection atténuée & plus localisée que la varicelle. Que le zona soit une affection plus localisée que la varicelle est une vérité incontestable, mais que, cliniquement, il soit une forme atténuée de la varicelle, c'est ce que, je crois, on aura de la peine à concevoir. Il y a des chances au contraire pour que l'herpès zoster soit une affection plus importante &, au point de

vue des malades, un plus sérieuse & plus éprouvante que la varicelle.

Un observateur hongrois, BALOGH, admet que les ganglions spinaux peuvent être intéressés dans la varicelle de même que dans l'herpès zoster. Dans 5 cas de varicelle où il eut l'occasion de faire l'autopsie, il a rencontré des altérations anatomiques dans les ganglions spinaux & les gâines des nerfs. De plus, en faveur de localisations plus centrales de la varicelle dans le système nerveux, on peut citer les cas bien curieux où la varicelle se compliqua de myélite (KRABBE).

En ce qui concerne les ganglions spinaux, il se pourrait bien que les observations de BALOGH ne fussent pas constantes, si du moins on en juge par un fait que j'ai eu l'occasion d'étudier.

Il s'agissait d'un enfant de cinq ans atteint de tuberculose pulmonaire; quelques jours avant sa mort, alors qu'il se trouvait déjà en pleine cachexie, cet enfant contracta une varicelle qui prit du reste une forme maligne hémorragique. Or dans ce cas les ganglions spinaux étaient histologiquement normaux.

Chez ce malade, ainsi qu'il arrive souvent avec la varicelle hémorragique, l'affection était compliquée de tuberculose; une tuberculose miliaire s'ensuivit. Le fait n'est donc pas à considérer comme pur. Si, par conséquent, on avait réellement trouvé quelques altérations dans les ganglions spinaux, on aurait pu au moins penser que ces altérations résultaient non de la varicelle, mais de la maladie cause de la mort. J'ignore s'il exista quelque complication grave dans les faits de BALOGH, car je n'ai pu me procurer son travail et je ne le connais que par une analyse; mais je ne serais pas éloigné de penser qu'il en exist, étant donné que la varicelle n'est pas en soi une maladie mortelle. On a du reste le droit de se demander si ce n'est pas la maladie cause de la mort, & non la varicelle, qui provoqua les altérations anatomiques des ganglions spinaux. Jusqu'à ce que ces constatations trouvent leur confirmation par ailleurs & jusqu'à ce qu'on démontre que les lésions anatomiques des ganglions spinaux sont exclusivement l'œuvre de la varicelle, il sera prudent de ne

pas trop en tenir compte dans ses manières d'interpréter la production de l'herpès zoster varicelleux.

J'espère que mon exposé a montré la vraisemblance de cette double conception: d'une part, l'infection varicellique peut dans certains cas donner lieu à un herpès zoster &, d'autre part, certains organes internes atteints par la tuberculose peuvent faire rayonner jusque dans certains ganglions spinaux & certaines zones cutanées un état d'irritation qui détermine une prédisposition locale à l'herpès zoster ou bien à la varicelle.

Si maintenant, avec les idées qui servent de base à cet exposé, on veut chercher à interpréter l'observation clinique que j'ai présentée en guise d'introduction, voici en résumé quelle serait à peu près la filiation des phénomènes:

Le même jour, deux enfants occupant la même salle tombent malades & présentent un herpès zoster intercostal, localisé du même côté qu'une tuberculose des ganglions bronchiques pour laquelle ils étaient en traitement à l'hôpital; au bout de deux bonnes semaines une varicelle apparaît chez les autres enfants, non immunisés, & qui séjournaient dans la même salle. L'irritation rayonnant des ganglions bronchiques malades vers les ganglions spinaux correspondants y aurait alors engendré une prédisposition morbide locale. Ces enfants auraient ainsi été atteints par une infection varicellique cryptogène, contractée sans doute à l'occasion de leurs séances dans le service du traitement lumineux; ils seraient ensuite tombés malades au terme de la période d'incubation. La maladie se présente non comme une varicelle, mais comme un herpès zoster. Ceci pourrait dépendre de ce que l'agent infectieux se serait cantonné dans des ganglions spinaux déjà soumis à une prédisposition locale & qu'il y aurait créé des lésions anatomiques, lesquelles, à leur tour, provoqueraient un herpès zoster dans le segment cutané correspondant. Ce résultat pourrait aussi dépendre de ce que le virus se serait cantonné justement dans le segment cutané qui répond à la zone de Head de la tuberculose ganglionnaire & qu'il y aurait produit une éruption varicellique circonscrite, sans cependant

que les ganglions spinaux fussent atteints de quelque lésion anatomique. Cet herpès zoster ou cette varicelle, semblable à un herpès zoster, serait néanmoins provoqué par l'agent de la varicelle & serait contagieux comme cette maladie elle-même, ce qui se voit à ce que les autres enfants contractent dans la suite la varicelle. Un indice de l'immunisation engendrée par le zona à l'égard de la varicelle se trouverait dans le fait que les deux enfants au zona ne furent pas ultérieurement atteints par l'endémie varicellique à laquelle leur zoster avait donné lieu.

Bibliographie.

- ANDERSEN, Med. Revue. T. 40. 1923. P. 447.
ARNSTEIN: Wien. Arch. f. inn. Med. T. 4. 1922. P. 441.
AVIRAGNET, HUBER et DAYRAS: Bull. Soc. Méd. des Hôp. 1925. P. 185.
BALOGH: Orvosi Hetilap. 1923. Cit. Centralbl. f. Kinderheilk. T. 15. P. 214.
BARRABAS: Jahrb. f. Kinderheilk. T. 100. 1923. P. 331.
BARTENSTEIN: Jahrb. f. Kinderheilk. T. 58. 1903. P. 473.
VON BOKAY: Wien. klin. Wochenschr. 1909. Jahrb. f. Kinderheilk. 1919. Ibid. 1924. Ibid. 1928. T. 119.
BULLOWA: Americ. Journ. of Med. Sciences. T. 166. 1923. P. 565.
COLE et KUTTNER: Journ. of Experiment. Med. T. 9. 1925. P. 799.
COMBY: Bull. Soc. Méd. des Hôp. 1925. P. 190. Ibid. 1922. P. 992.
CONDAT: Arch. de Méd. des Enf. T. 26. 1923. P. 77 et 83.
CONOR: Gazette des Hôp. 1906. P. 639.
CRUCHET: Progrès Méd. 1910. P. 102.
DOLD: Deutsche med. Wochenschr. 1916.
V. DRIEL: Münch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 36.
ELLIOTT: Glasgow med. Journ. 1922.
EWEN: Arch. of Dermatol. and Syphilography. T. 8. 1920.
GAUTIER: Arch. de Méd. des Enf. T. 22. 1919. P. 657.
GUNDERSEN: Acta Dermato-Venerol. T. 5. 1925. P. 585.
HEUBERGER: Monatschr. f. Kinderheilk. T. 30. 1925. P. 385.
HEAD et CAMPBELL: Brain. T. 28. 1900. P. 353.
HOKE: Zeitschr. f. Tuberkulose. T. 38. 1923. P. 346.
KOLMER: Journ. of Immunology. T. 1. 1916.
KRABBE: Brain. T. 48. 1926. 535.
KUNDRATITZ: Zeitschr. f. Kinderheilk. T. 39. 1925. P. 379. — Monatschr. f. Kinderheilk. T. 29. 1925. P. 516.
KÜRTHY: Zeitschr. f. d. gesamt. physikal. Therapie. T. 28. 1923. P. 17.

- DE LANGE: Klin. Wochenschr. 1923. P. 879.
LANGER: Zeitschr. f. Kinderheilk. T. 21. 1919.
LAUDA: Klin. Wochenschr. 1926. P. 2046. — Monatschr. f. Kinderheilk. T. 34. 1926. P. 496.
LAUDA et LUGER: Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilk. T. 30. 1926. P. 496.
LAUDA et SILBERSTEIN: Med. Klin. 1926. P. 374. — Klin. Wochenschr. 1925. P. 1871.
LAUDA et STÖHR: Monatschr. f. Kinderheilk. T. 34. 1926. P. 97.
LEHNER: Dermatol. Zeitschr. T. 43. 1925. P. 33. — Cit. Centralbl. f. Neurol. T. 41.
LÉRI: Bull. Soc. Méd. des Hôp. 1925. P. 1011.
LESNÉ et GENNES: Bull. Soc. Méd. des Hôp. 1925. P. 221.
LÖWENFELD: Arch. f. Dermatol. u. Syphil. T. 146. 1924. P. 281.
MACKENZIE: Brain. T. 16. 1893. P. 321.
MAGNUSSON: Hospitalstidende. T. 68. 1925. P. 265.
MAYERHOFER: Klin. Wochenschr. 1923. P. 769.
MÜLLER, JOH.: Klin. Wochenschr. 1927. P. 1221.
MÜLLER, L. R.: Deutsch. Kongress f. inn. Med. 1925. P. 57.
NETTER, A.: Bull. Soc. Méd. des Hôp. 1922. P. 993 et 1004. — Paris Méd. 1924. P. 521. — Bull. l'Acad. de Méd. T. 21. 1924. P. 494. — Cpt. rend. Soc. Biol. 1924. 19 janv., 26 janv. et 23 févr. — Bull. Soc. Méd. des Hôp. 1925. P. 192 et 321.
NETTER et URBAIN: Cpt. rend. Soc. Biol. 1924. P. 109.
NETTER, URBAIN et WEISMAN-NETTER: Cpt. rend. Soc. Biol. T. 90. 1924. P. 75.
NETTER et VALLAT: Bull. Soc. Méd. des Hôp. 1923. P. 874.
NETTER, HENRI: Identité d'origine entre un certain nombre de zonas et la varicelle. Thèse. Paris 1921.
NOEGGERATH et SALLE: Jahrb. f. Kinderheilk. T. 74. 1911. P. 71.
PINCHERLE et VAGNI: Ref. Zentralbl. f. Neurol. T. 44. 1926. P. 676.
RITTER: Monatschr. f. Kinderheilk. T. 28. 1924. P. 479.
RÜSCHER: Zeitschr. f. Tuberkulose. T. 37. 1922. P. 241.
SCHEER: Jahrb. f. Kinderheilk. T. 117. 1927. P. 343.
SCHREIBER: Arch. de Méd. des Enf. T. 14. 1911. P. 40. — Soc. de Péd. 1922. P. 30.
SICARD: Bull. Soc. Méd. des Hôp. 1922. P. 997.
SICARD et PARAF: Bull. Soc. Méd. des Hôp. 1925. P. 301.
v. SOOS: Cit. KÜRTHY.
SPITZER: Klin. Wochenschr. 1925. P. 2515.
TROIISIER et DELALANDE: Bull. Soc. Méd. des Hôp. 1925. P. 808.
VAGLIO: Pediatría. T. 32. 1924. P. 172.
VERAS: Brit. Journ. Childr. Dis. 1912.
WIELAND: Jahrb. f. Kinderheilk. T. 105. 1924. P. 367.
ZAK: Cit. KÜRTHY.

Über das Babinskische Phänomen und über verwandte Reflexe im jüngsten Kindesalter.

Von

Dr. M. de BRUIN, Oberarzt.

Die geniale Entdeckung BABINSKIS und ihre Bedeutung für die Neurologie hat viele wichtige Untersuchungen veranlasst. Zu diesen gehört in gewissem Sinne auch der Befund eines positiven BABINSKI-Reflexes bei normalen Säuglingen und kleinen Kindern ungefähr bis zum dritten Lebensjahr. BABINSKI selber hat als erster hierauf hingewiesen. Beim Studium der betreffenden Literatur fällt gleich auf, wie sehr die Befunde der verschiedenen Autoren aus einander gehen. Dies gilt sowohl für den Prozentsatz der gesunden Säuglinge, bei denen der Reflex von BABINSKI positiv ist, als für das Alter über welches hin ein positiver BABINSKI als pathologisch zu betrachten ist. Es versteht sich, dass besonders Letzteres klinisch von grosser Bedeutung ist.

Will man versuchen den grossen Unterschied zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Untersucher zu erklären, so kommen folgende Erwägungen in Betracht.

An erster Stelle ist eine derartige Untersuchung ziemlich schwierig und erfordert sehr viel Geduld. Bei der Beobachtung eines gesunden Säuglings im Wachen fällt gleich auf, wie zahlreich die spontanen Zehenbewegungen sind. Diese normale Beweglichkeit wird noch viel grösser, wenn man die Füsse oder Beine nur ganz leicht berührt. Häufig sieht man dann eine

Beugung in dem Fuss-, Knie- und Hüftgelenk mit schneller Dorsalflexion aller Zehen, also eine Gruppe von Bewegungen, welche dem Fluchtreflex des Erwachsenen völlig gleicht. Im Schlafe sind diese spontanen oder von Reizen geringer Intensität verursachten Bewegungen weniger kräftig.

Bei einer Untersuchung der Hautreflexe treten diese Bewegungen am meisten störend auf im Alter von 3 bis 8 Monaten, besonders wenn der Säugling wach ist. Es wäre also vorzuziehen eine solche Untersuchung während des Schlafes des Kindes vorzunehmen. Praktisch lässt sich das aber nicht durchführen, weil bei einer längeren Untersuchung das Kind aus dem Schlafe erwacht. Dabei kommt, dass nach der Meinung BICKELS, COLLIER und Anderen die Reaktion beim schlafenden Kinde eine andere ist als im Wachen. Wendet man einen sehr schwachen Reiz an (leichtes Kitzeln mit der Fingerspitze, nicht mit dem Nagel oder mit dem Stiel des Perkussionshammers), so gelingt es trotzdem fast immer auch bei einem wachen Kinde, einen bestimmten Eindruck über die Art des Fusssohlenreflexes zu gewinnen.

Es ist klar, dass die Deutung der Bewegungen beim Auslösen des Fusssohlenreflexes viele Schwierigkeiten in sich enthält. Das klassische BABINSKISCHE Phänomen besteht aus einer langsamen Streckung der grossen Zehe, in manchen Fällen mit einem fächerförmigen Spreizen der anderen Zehen verbunden (*signe de l'éventail*). Das Fussgelenk wird dabei nicht mitbewegt. Untersucht man einen gesunden Säugling, so lässt sich aber dieser typische Reflex relativ selten beobachten. Öfter sieht man, dass die Dorsalflexion sich nicht auf die grosse Zehe beschränkt, wie beim einwandfreien BABINSKISCHEN Phänomen, sondern dass sämtliche Zehen dabei beteiligt sind. Die Streckung der grossen Zehe findet dabei auch in der Regel etwas schneller statt, und auch der Fuss wird mehr oder weniger dorsal flektiert. Deshalb wird von vielen Forschern die Identität der Dorsalflexion der grossen Zehe bei Säuglingen mit dem BABINSKISCHEN Phänomen bestritten. Daran ist es zuzuschreiben, dass in manchen Arbeiten (u. a. FELDMANS) ein so niedriger Prozentsatz positiver BABINSKI bei Säuglingen

gefunden ist. Indessen glaube ich, dass die Auffassung, die Dorsalflexion bei Säuglingen sei ein Fluchtreflex und kein BABINSKI nicht die richtige ist und dass diese Reaktion beim sehr jungen Kinde ganz bestimmt dem typischen BABINSKISCHEN Phänomen bei Pyramidenbahnstörungen gleichgestellt werden muss. Diese schnellere Bewegung und die Mitbeteiligung sämtlicher Zehen sowie die Beugung im Fussgelenke werden alle von der grossen Beweglichkeit und Reflexreizbarkeit des normalen Säuglings herbeigeführt, wodurch der wahre BABINSKI so zu sagen überstimmt wird.

Zur Bestätigung dieser Auffassung kann folgendes angeführt werden.

1. Bei vielen sehr beweglichen Säuglingen, die also meistens den sogenannten infantilen Typus des BABINSKISCHEN Phänomens zeigen, sieht man manchmal auch sehr schön die typische Reaktion mit ausschliesslich langsamer Streckung der grossen Zehe ohne andere Bewegungen.

2. Es gibt Säuglinge mit relativ geringer Beweglichkeit und Reflexreizbarkeit; bei ihnen findet man denn auch relativ oft den typischen BABINSKI.

3. Beim schlafenden Kinde kann man mitunter einen »echten« BABINSKI auslösen; erwacht das Kind, so verwandelt sich dieser gleich in den infantilen Typus.

4. Es gelingt öfters den infantilen Typus des BABINSKISCHEN Phänomens allmählich in den des Erwachsenen um zu ändern, indem man den auslösenden Reiz immermehr abschwächt, wodurch die Nebenbewegungen umgangen werden.

5. Bei über 8 Monaten alten Säuglingen hat die Beweglichkeit meistens schon sehr stark abgenommen; bei ihnen ist denn auch der typische BABINSKI häufiger als bei jüngeren Kindern. Und schliesslich, vorgreifend auf die Resultate der von mir vorgenommenen Untersuchung, kann ich noch ein Argument ganz anderer Art anführen, nämlich:

6. Nicht nur das BABINSKISCHE Phänomen ist bei Säuglingen sehr oft positiv, sondern auch die Zeichen von ROSSELLIMO und MENDEL-BECHTEREW, welche beide bei Erwachsenen als Symptome gestörter Pyramidenbahnfunktion gelten, wenn

auch ihre Bedeutung der des BABINSKISCHEN Reflexes nicht gleich kommt.

Von allen diesen Argumenten ist das vierte am überzeugendsten. Nebst dem klassischen Typus des BABINSKISCHEN Zeichens, besteht also auch eine infantile Form, welche dem typischen Reflex völlig gleich zu stellen ist. JAMES COLLIER hat schon im Jahre 1899 auf diesen infantilen Typus hingewiesen. Er entsteht infolge der grossen Bewegungsneigung der Zehen und Füssen beim jungen Kinde, so wohl spontan wie auch auf schwache mechanische Reize hin. Dieser infantile Typus ist vom Fluchtreflex deutlich zu unterscheiden; beim letzteren geschehen die Bewegungen noch weit schneller und stürmischer, treten stossweise auf und sind von ähnlichen Bewegungen im Fuss-, Knie- und Hüftgelenk begleitet. Während also beide Reflexe ihrer Reaktion nach deutlich zu unterscheiden sind, will ich die Möglichkeit ihrer biologischen Verwandtschaft nicht verneinen.

In der letzten Zeit haben WOLPERT und SCHLESINGER aufs Neue die Bedeutung und die Art der Dorsalflexion der Zehen bei Säuglingen zur Diskussion aufgenommen. Sie betrachten diese Reaktion hauptsächlich als eine Folge der mangelhaften Funktion des Corpus striatum und nicht als eine solche der Pyramidenbahn. Ihre Auffassung werden wir später noch näher besprechen und versuchen dieselbe zu widerlegen.

Schliesslich ist der grosse Unterschied zwischen den Resultaten der verschiedenen diesbezüglichen Untersuchungen auch noch dem Umstande zuzuschreiben, dass die meisten Säuglingen abwechselnd Dorsalflexion und Plantarflexion zeigen (siehe unten).

Die Untersuchungen über den Fusssohlenreflex bei Säuglingen haben sich bis jetzt fast ausschliesslich auf das BABINSKISCHE Phänomen bezogen. Bekanntlich sind im Laufe der Jahre noch einige andere Reflexe beschrieben worden, welche bei Erwachsenen nur bei Schädigung der Pyramidenbahn ausgelöst werden können. Keines dieser Zeichen hat die grosse klinische Bedeutung des Babinski-Reflexes erwerben können. Nicht destoweniger ist eine Untersuchung nach ihrem

Auftreten beim jungen Kinde in mancher Hinsicht von grosser Bedeutung. Deshalb habe ich ungefähr zwei hundert gesunde Kinder, von denen die Mehrzahl noch kein Jahr alt war, auf die Reflexe von BABINSKI, ROSSOLIMO, MENDEL-BECHTEREW, MAYER und CHADDOCK untersucht. Im Anfang wurde überdies auch noch der OPPENHEIMSche Reflex ausgelöst. Dies habe ich aber bald unterlassen. Beim OPPENHEIMSchen Phänomen sieht man nämlich öfters viele Mitbewegungen. Hier ist die Deutung also ebenso schwierig wie beim BABINSKI. Eine Untersuchung von längerer Dauer in dieser Richtung ist aber für das Kind ziemlich schmerzhaft. Wohl habe ich den Eindruck bekommen, dass auch OPPENHEIM bei Säuglingen manchmal positiv ist, wenn auch weniger oft als die anderen Reflexe.

Man wäre geneigt eine Untersuchung über die Reflexe von ROSSOLIMO und MENDEL-BECHTEREW für sehr leicht zu halten. Die Schwierigkeiten bei der Deutung, durch die vielen Mitbewegungen herbeigeführt, wie beim BABINSKI, liegen hier anscheinend nicht vor. Denn wenn der ROSSOLIMO positiv ist, so folgt die Beugung der Zehen schnell dem Schlag auf den Zehenball, so dass man schon einen gewissen Eindruck über den Reflex bekommt, bevor der Erfolg des Reizes durch Mitbewegungen, die auch hier auftreten können, getrübt wird. Doch auch hier gibt es Schwierigkeiten. Man sieht nämlich wiederholt, dass MENDEL-BECHTEREW und ROSSOLIMO eines Tages in einer langen Reihe von Beobachtungen immer sogar stark positiv sind, während sie am folgenden Tag nicht ausgelöst werden können. Man muss also öfter untersuchen. Wahrscheinlich ist dieses zeitweilige Ausbleiben dieser Reflexe, jedenfalls bei Säuglingen, abhängig vom Tonus der Fuss- und Zehenmuskeln. Ist dieser Tonus stark, so ist der Reflex relativ oft negativ. Dies gilt auch für die Fälle bei denen die grosse Zehe in einem sogenannten BABINSKISTAND steht, was freilich meistens mit erhöhtem Muskeltonus der unteren und oberen Extremitäten zusammengeht. Auch wenn die Zehen stark gebogen oder stark gestreckt sind, kann man den ROSSOLIMO oft nicht auslösen, während, wenn beim selben Säugling die

Zehen in einem Mittelstand zwischen Flexion und Extension stehen, dieser Reflex oft sehr deutlich positiv ist. Tatsächlich kann man über die Anwesenheit des ROSSOLIMO-Zeichens nur einen richtigen Eindruck bekommen, wenn die Zehen einen Mittelstand zwischen Beugung und Streckung einnehmen. Ist aber der Reflex stark positiv, so kann man ihn in allen möglichen Stellungen der Zehen auslösen. Diese Bemerkungen gelten auch für den MENDEL-BECHTEREW-Reflex.

MAYER beschrieb im Jahre 1916 einen neuen Reflex. Dabei wird die Hand der Versuchsperson in Supinationsstand gebracht. Nun wird die Grundphalanx eines Fingers, vorzugsweise des Mittelfingers kräftig gegen die Handfläche gedrückt. Bei gesunden Menschen sieht man dann die folgenden Bewegungen des Daumens. Opposition und Beugung im metacarpophalangealem Gelenke; in manchen Fällen zu gleicher Zeit Abduktion im vorletzten Gelenke. Sehr häufig tritt auch Streckung der Endphalanx des Daumens bei gebeugten oder Streckung des vorletzten Gelenkes ein. Der in dieser Weise reflektorisch ausgelöste Stand des Daumens wird erst wieder aufgehoben, wenn der Druck auf dem Finger aufhört. Vorzugsweise nimmt der Untersucher beim Auslösen dieses Reflexes die Hand des Patienten in seine eigene hohle Hand. Der kräftige Druck auf dem Mittelfinger ist aber meistens nicht ganz schmerzlos.

Nach MAYER ist dieser Reflex bei Störungen der Pyramidenbahn negativ. Er untersuchte 130 gesunde Erwachsenen und fand ihn 115 mal positiv. Auch untersuchte MAYER zwanzig Säuglinge; bei keinem war dieses Finger-Daumen-Zeichen positiv. Auch bei einigen Kindern im Alter zwischen 2 bis 3 Jahren konnte dieser Reflex nicht ausgelöst werden; wohl aber bei einem fünfjährigen Kinde. GOLDSTEIN hat diesen MAYERschen Befund, das Fehlen bei ungefähr 11 % gesunder Erwachsenen, bestätigt. Weiter war ihm der Unterschied aufgefallen zwischen der Intensität der Reaktion rechts und links. Ich habe in meiner Arbeit alle Kinder auch auf den MAYERschen Reflex untersucht, und habe ihn ganz in Übereinstimmung mit MAYER immer negativ gefunden.

Wenn man mit dem Stiel des Perkussionshammers dem unteren Rand des Malleolus externus entlang streicht, so tritt bei Störungen der Pyramidenbahn in manchen Fällen Dorsalstreckung der grossen Zehe auf, genau wie beim positiven BABINSKI. Dies ist der von CHADDOCK beschriebener Reflex. Auch auf diesen Reflex habe ich alle Kinder untersucht.

Im Laufe dieser Untersuchungen ist mir noch folgendes aufgefallen. Beim Auslösen des ROSSOLIMOSCHEN Reflexes sieht man öfters nicht nur Beugung der Zehen, sondern zu gleicher Zeit Plantarflexion des ganzen Fusses, m. a. W. dieselbe Bewegung wie beim Zustandekommen des Achillessehnenreflexes. Anfangs hielt ich diese Reaktion für einen sehr stark positiven ROSSOLIMO. Bald stellte sich aber heraus, dass sie vom ROSSOLIMO scharf geschieden werden muss. Sie tritt nämlich nicht nur auf in Fällen, wo der ROSSOLIMO sehr stark positiv ist, sondern wiederholt auch bei Säuglingen, die nur einen sehr schwachen ROSSOLIMO zeigen. Sogar sah ich diese Erscheinung dann und wann bei in der Mehrheit älteren Kindern, bei denen der ROSSOLIMO überhaupt nicht ausgelöst werden konnte. Während meiner weiteren Untersuchung habe ich denn auch immer auf diese Reaktion geachtet.

Tabelle I gibt eine schematische Übersicht über die Resultate dieser Untersuchungen. Behufs Raumersparnis sind die Protokolle hier nicht abgedruckt worden. Aus dieser Tabelle gehen die nachfolgenden Besonderheiten hinsichtlich der untersuchten Reflexe hervor.

1. ROSSOLIMO. Bei Neugeborenen ist dieser Reflex sehr oft, in 86 % der Fälle, positiv. Im Laufe des ersten Lebensjahres, besonders aber in den ersten Lebensmonaten, zeigt er sehr deutlich die Neigung an Häufigkeit abzunehmen. Diese Kurve von 86 % bei Säuglingen unter einer Woche alt, bis zu 28 % bei Kindern im Alter von $1\frac{3}{4}$ bis 3 Jahren wird nur zweimal deutlich unterbrochen. Es ist das der Fall bei Kindern von 8 bis 10 Monaten alt (41 %) und bei denen von 15 bis 21 Monaten alt (sogar 60 %). Wahrscheinlich sind diese zwei Abweichungen der Kurve dem Zufall zuzuschreiben, der bei

Tabelle I. Die verschiedenen Reflexe beim gesamten Material.

Alter	Zahl der unter- suchten Kinder	ROSSO- LIMO	MENDEL- RECHTE- REW	BA- BINSKI	CHAD- DOCK	Fusssohle- beuge- phänomen
bis 1 Woche	41	86 %	86 %	88 %	49 %	21 %
» 1 Monate	10	70	60	90	40	30
» 3 Monaten	22	59	59	96	59	23
» 4 »	17	24	29	77	48	29
» 5 »	15	33	40	80	66	20
» 6 »	19	16	16	68	58	32
» 8 »	12	25	25	92	42	0
» 10 »	10	30	30	70	20	50
» 1 Jahre	16	41	48	88	69	24
» 15 Monaten	12	17	17	58	42	17
» 1 3/4 Jahre	10	60	60	80	50	50
» 3 Jahren	10	20	20	80	30	10
	194					

der relativ kleinen Anzahl der Kinder eine grosse Rolle spielen kann.

2. MENDEL-BECHTEREW. Auf diesen Reflex kommen fast dieselben Zahlen als auf den ROSSOLIMO. Obgleich diese Reflexe in der Regel entweder beide positiv oder beide negativ sind, so gibt es dennoch Fälle, wo nur der eine positiv, der andere aber negativ ist. Nebenbei sei noch bemerkt, dass in den Fällen, wo beide Reflexe positiv sind, der ROSSOLIMO in der Regel stärker ist als der MENDEL-BECHTEREW. Bei sehr jungen Säuglingen, nicht älter als drei Wochen, wurde in sechs Fällen eine Ausbreitung der reflexogenen Zone für den MENDEL-BECHTEREW gefunden, welche bis auf ein Drittel des Schienbeines reichte.

In seiner ersten Publikation hat MENDEL darauf hingewiesen, dass unter normalen Verhältnissen beim Auslösen seines Reflexes Dorsalflexion der Zehen folgt. BECHTEREW hat aber diese Reaktion fast niemals beobachten können und betrachtet

sie deshalb als die Folge eines direkten mechanischen Reizes des musculus extensor digitorum communis longus und eventuell teilweise auch noch des musculus extensor digitorum communis brevis. Bei den von mir untersuchten Säuglingen habe ich diese Beobachtung BECHTEREWS bestätigen können. Denn nur zwei Mal habe ich Dorsalflexion der Zehen gesehen, während in allen anderen Fällen, wo keine Plantarflexion auftrat, überhaupt keine Reaktion ausgelöst werden konnte.

Aus der grossen Übereinstimmung in Zahl und Alter, welche die Reflexe von ROSSOLIMO und MENDEL-BECHTEREW aufweisen, geht hervor, dass diese beiden Reflexe wahrscheinlich einander nahe verwandt sind. Mutmasslich handelt es sich hier um nur einen Reflex, wobei also das Gebiet der reflexogenen Zone als der einzige Unterschied zwischen beiden zu betrachten ist. Tatsächlich gelang es gelegentlich den Reflex auszulösen von allen Punkten eines Hautstreifen aus, der vom Fussrücken über den lateralen Fussrand zur Fusssohle hinüber zieht. Dabei geht man also allmählich vom MENDEL-BECHTEREW in den ROSSOLIMO über.

3. BABINSKI. Dieser Reflex ist bei Neugeborenen noch häufiger positiv als der ROSSOLIMO, 88 % gegenüber 86 %. Diese Frequenz steigert sich noch bis zu 96 % im zweiten Lebensmonat. In allen Altersgruppen bleibt dieser Prozentsatz hoch, auch gehen dabei die Zahlen verhältnismässig nur wenig aus einander. Über den Typus der Reaktion bei Säuglingen wurde bereits in der Einleitung gesprochen. Für einen Vergleich mit den Beobachtungen anderer Autoren siehe Seite 12.

4. CHADDOCK. Die Untersuchung dieses Reflexes ist nicht leicht und die Deutung noch schwieriger als beim BABINSKISCHEM Reflex. Beim Auslösen desselben sieht man regelmässig mehrere Nebenbewegungen, wobei hauptsächlich der Fuss nach aussen gedreht wird und die Zehen allerhand Bewegungen mitmachen. Oft gelingt es dann auch nicht ein bestimmtes Urteil über diesen Reflex zu erhalten. Dieser Umstand gibt eine Erklärung für die grosse Regellosigkeit der Tabelle I. Ausserdem stellte sich heraus, dass der infantile Typus dem des Erwachsenen stark überwiegt. Der letzte

Typus kommt zwar vor, sogar sehr ausgesprochen, bleibt aber eine grosse Ausnahme. Mit dem CHADDOCKschen Reflexe bei Säuglingen hat es nun also folgendes Bewandtnis. Versucht man ihn auszulösen, so sieht man nur ausnahmsweise Plantarflexion der Zehen, oft nimmt man gar nichts wahr, meistens kann man allerlei Bewegungen des Fusses und der Zehen beobachten, unter denen manchmal den infantilen Typus des BABINSKI und nur selten den erwachsenen Typus. Auch ist der erforderliche Reiz für das Auslösen des CHADDOCKs in der Regel stärker als für den BABINSKI. Während für den letzteren, wie gesagt leichtes Streichen mit der Fingerspitze der Fusssohle entlang in der Regel schon genügt und man gerade in dieser Weise ein richtiges Urteil über die Art der Bewegung gewinnt, so ist für das Auslösen des CHADDOCK, Streichen mit dem Stiel des Perkussionshammers, oft des Fingernagels notwendig. Wiederholt sieht man z. B. eine Reihe sehr schöner positiven BABINSKIphänomene immer wieder nach leichtem Streichen mit der Fingerspitze sich herstellend. Versucht man gleich nachher den CHADDOCK auszulösen, so sieht man gar keine Reaktion, auch nicht nach Streichen mit dem Stiel des Perkussionshammers. Untersucht man gleich darauf wieder auf den BABINSKI, so ist dieser immer wieder positiv. Dann erst wenn kräftig dem untern Rande des malleolus externus entlang gestrichen wird, werden allerhand Bewegungen in den Zehen ausgelöst, oft ausschliesslich nach Art eines infantilen BABINSKIS. In diesem Zusammenhang ist es auch noch von Bedeutung, dass mehr als bei einem der andern Reflexe beim CHADDOCK deutlich die Erscheinung der Summation zu beobachten ist. Oft blieb ein einmaliges Streichen ohne Resultat, während der Reflex ausgelöst werden konnte wenn derselbe Reiz z. B. fünf Male wiederholt wurde. Auch kann man folgendes oft beobachten. Im Gegensatz zu dem BABINSKI-Reflex, wobei im Säuglingsalter die übrigen Zehen zwar öfters mitbewegen, die grosse Zehe aber konstant die stärkste Bewegung zeigt, sieht man beim CHADDOCK gerade das Umgekehrte. Der Hauptteil der Reaktion wird dabei von den kleinen Zehen gebildet, welche alle zu gleicher Zeit gestreckt

werden, während dem Anschein nach die grosse Zehe von den Bewegungen der anderen Zehen mitgerissen wird.

Aus allen diesen Bemerkungen geht die Schwierigkeit hervor, bei Säuglingen ein richtiges Urteil über den CHADDOCK zu erhalten. Dass aber eine ausgesprochene Reaktion, genau so wie die Bewegungen beim positiven BABINSKI vorkommt sei es auch nicht sehr oft, das habe ich ganz bestimmt feststellen können.

5. MAYER. Wie gesagt war dieser Reflex bei allen Kindern negativ, auch in jenen Fällen, wo so kräftig auf dem Mittelfinger gedrückt wurde, dass das Kind vor Schmerz zu weinen anfang. Also eine Bestätigung des MAYERSchen Befundes an einem grossen Material. Wenn der Anwesenheit der pathologischen Reflexe tatsächlich eine noch ungenügende Funktion der Pyramidenbahn zu Grunde liegt, so sind die Befunde von grosser Wichtigkeit bezüglich des Wertes den man dem MAYERSchen Reflex bei der Diagnose der Pyramidenbahnstörungen bei Erwachsenen beilegen soll. Es fällt auf, wie leicht man bei der eigenen Person den Reflex von MAYER unterdrücken kann. Deshalb bekommt man mehr oder weniger den Eindruck, dass diese Bewegung nicht so sehr als ein Reflex betrachtet werden muss, sondern vielmehr den topographischen anatomischen Verhältnissen der Muskeln und Sehnen im Gebiete der Hand entspricht. Eine nähere Stütze für diese Hypothese ist aber nicht leicht vorzubringen. So ist z. B. ein mechanischer Reiz des musculus adductor pollicis infolge Einklemmung des distalen Randes dieses Muskels bei forcierter Flexion in den Grundgelenken des Zeigefingers und des Mittelfingers nicht wahrscheinlich, weil auch durch kräftige Beugung des Ringfingers diese Bewegung des Daumens auszulösen ist. Und dabei kann von Einklemmung des musculus adductor pollicis nicht die Rede sein. Auch ist die rein mechanische Notwendigkeit dieser Bewegung, herbeigeführt durch Abzweigung oder Überkreuzung der Sehnen in der Handfläche oder derartiges nicht vorhanden. Ebensowenig ist Druck auf den tiefen volaren Ast des n. ulnaris (der u. A. den musculus adductor pollicis innerviert), und infolgedessen Reizung dieses

Nerves wahrscheinlich, weil dieser zu viel proximal liegt. Ich bin also nicht im Stande den Beweis für die Meinung, als sei der MAYERSche Reflex rein mechanisch bedingt, zu bringen. Das Fehlen der Reaktion jedoch bei den gesamten untersuchten Kindern wäre eine Bestätigung dieser Annahme, weil eben bei Säuglingen die Gelenke viel lockerer sind als bei Erwachsenen und deshalb die Beweglichkeit eine weit grössere. MAYER selbst vermutete schon, dass die völlige Abwesenheit jeder Reaktion bei Säuglingen nicht nur einer Abweichung des zentralen Nervensystems zuzuschreiben ist. Er meint, dass die ungenügende Konsolidation der Epiphysen eine so unbegrenzte Beweglichkeit gestalte, dass der ausgeübte Druck auf den Mittelfinger wahrscheinlich überhaupt nicht gross genug werden kann um den Reflex auszulösen. Wenn man indessen diese Erklärungsweise MAYERS für die Abwesenheit des Reflexes bei Säuglingen annimmt, so liegt es vor der Hand auch bei Erwachsenen für das Entstehen dieses Finger-Daumenphänomens-mechanischen Faktoren eine mehr oder weniger grosse Rolle zuzuschreiben.

Ein Vergleich unserer Resultate mit denen anderer Autoren kann sich nur auf den BABINSKISCHEN Reflex beziehen, weil Untersuchungen aller obengenannten Reflexe an einem grossen Material soweit mir bekannt nicht vorliegen. In unterstehender Tabelle sind einige der wichtigsten Untersuchungen zusammengestellt.

Zahl	ENGSTLER 891	SCHÜLER 60	MORSE 194	FINIZIO 500	FELDMAN 426	WOLPERT 48
Zehenflexion . . .	26,7 %	20 %	39 %	73 %	67 %	64,6 %
Zehenstreckung .	73,3	50	33	16	16,4	27,1
nicht zu bestimmen	0	30	28	11	16,6	8,3

Dieser Tabelle kann nur ein relativer Wert zugemessen werden, weil das Alter der untersuchten Kinder nicht in Betracht gezogen wurde. Trotz alledem kann man schon deutlich

sehen, wie sehr die Befunde der verschiedenen Untersucher auseinandergehen. So sah z. B. FINIZIO bei 500 Neugeborenen in nur 16 % der Fälle einen positiven BABINSKI gegen 73 % Zehenbeugung, während ENGSTLER bei 891 Kindern 26,7 % Zehenbeugung fand gegen 73,3 % Zehenstreckung. Unter diesen Kindern befanden sich 89 Säuglinge, von welchen 93 % einen positiven BABINSKI zeigten. ENGSTLER fand sogar bei allen untersuchten Neonati deutliche Dorsalflexion.

Von den andern Autoren erwähne ich hier nur noch die folgenden.

LÉRI untersuchte 166 Kinder verschiedenen Alters (von einem Tage bis 3 Jahren). Bei Neugeborenen fand er den BABINSKI immer positiv. Vom 5. bis 6. Monate fängt der Übergang zur normalen Reaktion an, diese wird erst am Ende des dritten Lebensjahres konstant. In den nächsten Jahren ist der BABINSKI immerhin dann und wann noch positiv. FURMAN konnte bei 502 Säuglingen in 24 Fällen überhaupt keine Reaktion auslösen; er sah weiter bei Kindern jünger als 9 Monate in der Regel Dorsalflexion; dann fängt der Übergang an, während nach FURMAN schon im dritten Lebensjahre ein positiver BABINSKI als pathologisch betrachtet werden muss.

LAURENT fand im ersten Lebensjahre vier Mal so oft Plantarflexion als Dorsalflexion. Auch CATTANEO sah nur in 30,7 % seiner Fälle unter zwei Jahren einen positiven BABINSKI. Demgegenüber steht wieder PFEIFER, der bei noch nicht einjährigen Kindern 60 % Dorsalflexion angibt, zwischen einem und drei Jahren noch 20 %, während nach WALTON und PAUL bei Säuglingen sogar überhaupt kein charakteristischer Reflex bestehen soll. Die Resultate der genannten Untersucher gehen also sehr stark auseinander. Teilweise ist dies eine Folge des in dieser Beziehung sehr verschiedenartigen Materials; teilweise erklärt sich der Umstand aus der verschiedenen Deutung der ausgelösten Bewegungen. Dazu gesellt sich noch, dass bei der Mehrheit der gesunden Säuglinge beide Typen des Fusssohlenreflexes, also Dorsalflexion und Plantarflexion, vorkommen, wie das schon früher von MINKOWSKI für Säuglinge jünger als drei Wochen gefunden wurde. Dies dürfte z. B. erklären,

warum ENGSTLER bei Neugeborenen immer BABINSKI findet und FINIZIO nur in 16 % seiner Fälle gegen 73 % Plantarflexion. Irreführend ist auch noch folgendes. Versucht man den Fusssohlenreflex auszulösen während alle Zehen sich in starker Dorsalflexion befinden, so sieht man öfters Beugung sämtlicher Zehen und umgekehrt in extremer Beugstellung deutliche Streckung aller Zehen. Diese Reaktionen müssen bei der Beurteilung des Reflexes bei einem bestimmten Kinde ausser Acht gelassen werden. Man muss nämlich immer so viel wie möglich die Untersuchung im Mittelstand der Zehen vornehmen.

Nicht nur betreffs der Art des am meisten vorkommenden Reflexes bei Säuglingen gehen die Meinungen weit auseinander, sondern auch hinsichtlich des Alters in welchem BABINSKI in Plantarflexion übergeht und der Altersgrenze worüberhin Zehenstreckung unbedingt als pathologisch betrachtet werden muss. Aus eigenen Untersuchungen habe ich den Eindruck bekommen, dass diejenigen Recht haben, die diese Grenze ja nicht zu niedrig stellen wollen. So braucht z. B. ein positiver BABINSKI bei einem kranken Kinde im vierten Lebensjahre ohne sonstige neurologische Abweichungen ganz bestimmt nicht mit Sicherheit von einer Störung der Pyramidenbahn abhängig zu sein.

Die folgenden Fragen sind weiter noch von Bedeutung.

1. Wie oft fand sich bei den untersuchten Kindern die normale Plantarflexion? Alle Autoren geben an, dass ehe der normale Fusssohlenreflex konstant wird, jedes Kind eine Periode durchmacht, worin Zehenbeugung und Zehenstreckung beide abwechselnd vorkommen. Es fiel mir auf, dass schon bei sehr jungen Säuglingen oft beide Reflexe anwesend sind. Deshalb wurde beim grössten Teil der Kinder die Untersuchung in folgender Weise vorgenommen. Während einer bestimmten Zeitdauer wurde die Haut der Fusssohle immer wieder gereizt und die ausgelösten Bewegungen gleich notiert. In dieser Weise liess sich bei jedem Kinde an einem bestimmten Tag das Verhältnis feststellen, in welchem Plantarflexion, Dorsalflexion (infantiler und erwachsener Typus), keine Reaktion,

Fluchtreflex, und nicht näher zu bestimmen Bewegungen vor-
kamen. Oft war eine Wiederholung der Untersuchung an
einem andern Tag notwendig. Die Zahlen für die Dorsalflexion
und Plantarflexion findet man in Tabelle II. Eine Unterein-
teilung gibt an ob der normale Fusssohlenreflex niemals, selten,
in der Hälfte der Fälle oder öfter, oder ausschliesslich ge-
funden wurde. Das Verhalten des BABINSKISCHEN Reflexes bei
diesen Kindern ist in der Tabelle nicht angegeben worden.
Selbstverständlich kommt bei denjenigen Kindern, bei welchen
Plantarflexion niemals oder selten ausgelöst werden konnte
(Tabelle II, Gruppe 1 und 2) der BABINSKI an meisten vor.

Die Zahlen in Tabelle II zeigen grosse Schwankungen,
zum Teil wegen der relativ kleinen Anzahl Kinder jeder Gruppe
angehörig, zum Teil deshalb, weil jede Gruppe wieder in vier
Unterabteilungen dividiert werden musste. Trotzdem geht
aus dieser Tabelle deutlich hervor, dass sogar bei Neugeborenen
und sehr jungen Säuglingen neben BABINSKI fast in der Hälfte
der Fälle gleichzeitig der normale Fusssohlenreflex ausgelöst
werden kann (Gruppe 2 und 3). Auch stellt es sich heraus,
dass nach Ablauf des dritten Monates in höchstens einem
Viertel der Fälle dieser normale Reflex fehlte. Weiter sieht
man, dass im ersten Trimenon ungefähr die Hälfte der unter-
suchten Kinder niemals Zehenbeugung zeigte (Gruppe 1),
während im Alter von 3 Jahren, vielleicht noch etwas später,
die Hälfte und meistens noch mehr den normalen Fusssohlen-
reflex schon besitzen. Nach dem achten Monate zeigt ein
bedeutender Teil der Kinder schon ausschliesslich die normale
Plantarflexion (Gruppe 4). Vergleicht man Tabelle I und II,
so stellt sich heraus, dass eine Untersuchung an Kindern, die
mehr als drei Jahre alt sind, sehr wünschenswert wäre. Auch
sieht man wieder, dass BABINSKI bei einem Kinde im vierten
Lebensjahre nicht unbedingt pathologisch zu sein braucht.

Weiter ist von grosser Bedeutung, dass bei Säuglingen
nicht älter als eine Woche in 51 % der Fälle ein normaler
Fusssohlenreflex gefunden wurde (Gruppe 2, 3, 4), bei 5 %
sogar ausschliesslich dieser Reflex und niemals BABINSKI. Bei
der Bewertung der verschiedenen Erklärungsweisen des positiven

Tabelle II. Der normale Fusssohlenreflex (Zehenbeugung).

A l t e r	Zahl der unter- suchten Kinder	Negativ	Selten	Bei der Hälfte der vorgenommenen Untersuchungen oder öfter	Aus- schliess- lich	in Prozenten			
						1	2	3	4
bis 1 Woche	37	18	12	5	2	49	32	14	5
2, 3 u. 4 Woche	10	6	2	2	0	60	20	20	0
6 W.—3 Monate	18	9	9	0	0	50	50	0	0
3 Monate	11	2	6	3	0	18	55	27	0
4 „	14	3	5	3	3	21	36	21	21
5 „	15	4	5	4	2	27	33	27	13
6 u. 7 Monate	8	2	1	5	0	25	13	63	0
8 u. 9 „	8	0	1	6	1	0	13	75	13
10 u. 11 Monate	15	0	7	6	2	0	47	40	13
1 Jahr	11	0	3	4	4	0	27	36	36
1 1/4—1 1/2 Jahre	10	2	2	4	2	20	20	40	20
1 3/4—3 Jahren	8	1	1	3	3	13	13	38	38
	165								

BABINSKIPHÄNOMENS im Säuglingsalter soll dieser Tatsache weitgehend Rechnung getragen werden (siehe S. 309).

Oben wurde schon erwähnt, dass aus Tabelle I hervorgeht, dass die Reflexe von ROSSOLIMO und MENDEL-BECHTEREW eine Neigung zum schnelleren Verschwinden zeigen als der BABINSKI. Auch in der folgenden Weise ist dies leicht zu beweisen. Alle Kinder, die niemals Dorsalflexion, sondern ausschliesslich Plantarflexion aufwiesen, wurden in einer Tabelle zusammengestellt, worin ihr Verhalten hinsichtlich des Reflexes von ROSSOLIMO angegeben wurde (Tabelle III). Weiter

Tabelle III. Reflexe von ROSSOLIMO und MENDEL-BECHTEREW bei Kindern bei denen auf Fusssohlenreiz ausschliesslich Zehenbeugung folgte.

Alter	Zahl der Kinder	ROSSOLIMO	MENDEL-BECHTEREW	ROSSOLIMO	MENDEL-BECHTEREW
				in Prozenten	
bis 1 Woche .	2	2	1	86	86
4 Monate .	3	0	0	33	40
5 " .	2	0	0	16	16
8 u. 9 Monate	1	0	0	30	30
10 u. 11 Monate	2	0	1	41	48
1 Jahr	4	0	0	17	17
1 1/4—1 3/4 Jahr	2	0	0	60	60
1 3/4—3 Jahren	3	0	0	20	20

findet man in derselben Tabelle die Prozentsätze für BABINSKI und ROSSOLIMO in den verschiedenen Altersgruppen, wie in Tabelle I angegeben wurde. Hieraus geht nun hervor, dass in den Fällen, wo der BABINSKI verschwunden ist, auch der ROSSOLIMO (mit zwei Ausnahmen) nicht mehr ausgelöst werden kann. Wenn man nun eine derartige Tabelle macht die Säuglinge betreffend, bei welchen in der Hälfte der Fälle oder mehr nach Streichen über die Fusssohle Zehen-

beugung auftritt (Tabelle IV) und diese Zahlen vergleicht mit denen der Tabelle I (welche auch in Tabelle IV angegeben wurden), so sieht man sehr deutlich, wie weit der ROSSOLIMOSche Reflex schon am Verschwinden ist.

Tabelle IV. Die Reflexe von ROSSOLIMO und MENDEL-BECHTEREW bei Kindern, bei denen in mindestens der Hälfte der vorgenommenen Untersuchungen Zehenbeugung ausgelöst wurde.

Alter	Zahl der Kinder	ROSSOLIMO	MENDEL-BECHTEREW	ROSSOLIMO	MENDEL-BECHTEREW
				in Prozenten	
bis 1 Woche .	5	4	4	86	86
bis 1 Monate .	2	1	1	70	60
3 Monate . . .	3	0	0	24	29
4 "	3	2	2	33	40
5 "	4	0	0	16	16
6 u. 7 Monate	5	0	0	25	25
8 u. 9 " . .	6	1	1	30	30
10 u. 11 " .	6	2	1	41	48
1 Jahr	4	1	1	17	17
1 1/4—1 3/4 Jahre	4	3	3	60	60
1 3/4—3 Jahren	3	0	0	20	20

Der Prozentsatz für ROSSOLIMO (dasselbe gilt auch für MENDEL-BECHTEREW) ist nämlich in Tabelle IV fast ohne Ausnahme niedriger, oft sogar bedeutend niedriger als die Zahlen, die in Tabelle I für die diesbezügliche Altersgruppe angegeben wurden. Hieraus ergibt sich also zu gleicher Zeit, dass in denjenigen Fällen, worin sich das Kind so zu sagen »frühreif« verhält (indem nämlich der Fusssohlenreflex in der Hälfte der Fälle oder mehr normal gefunden wird), auch das Verhalten dem ROSSOLIMOSchen Reflex gegenüber »frühreif« ist. Aus dieser Tabelle ist weiter ersichtlich, dass das Verschwinden der verschiedenen sogenannten pathologischen Reflexe mehr oder

weniger parallel geht. Schliesslich will ich noch bemerken, dass bei fast allen Kindern aus Tabelle IV ein positiver BABINSKI gefunden wurde, wenn auch weniger oft als der normale Fusssohlenreflex. Dieser BABINSKI zeigte oft den infantilen, manchmal den erwachsenen Typus; letzteren besonders bei ältern Kindern. Hieraus ergibt sich also wieder einmal die Unstätigkeit im Auftreten des BABINSKISCHEN Zeichens bei

Tabelle V. Die verschiedenen Reflexe bei schlafenden Kindern.

Alter	Nummer des Proto- kolles	ROSSO- LIMO	MENDEL- BECHTE- REW	CHAD- DOCK	BABINSKI	Zehen- beugung
1 Woche	90	+++	+++	?	?	?
	62	?	+	?	+	0
	63	?	+	?	+	1
	68	+	+	—	+	2
	70	+	+	+	+++	0
	75	++++	+++	+	+	3
	76	+	+	?	++	1
	88	++	++	?	?	?
	147	++++	++++	++	+++	0
	148	++++	++++	+	++	0
	152	++++	++++	+	+++	0
4 Wochen	89	—	—	—	+	0
2 Monate	92	—	—	—	—	0
	141	—	—	+	++	1
1 1/4 Jahr	132	++++	++++	?	+++	1

0 = negativ.

1 = selten.

2 = mindestens in der Hälfte der vorgenommenen Untersuchungen.

3 = ausschliesslich.

? = nicht genau zu bestimmen.

Die Zahl der + Zeichen gibt die Intensität und die Regelmässigkeit des Auftretens des betreffenden Reflexes an.

kleinen Kindern. Man wäre deshalb geneigt, die Entwicklungsphase eines Kindes nicht so sehr dem Auftreten des BABINSKISCHEN Zeichens gemäss zu schätzen, sondern vielmehr auf die Anwesenheit des ROSSOLIMO und MENDEL-BECHTEREW und die Frequenz des normalen Fusssohlenreflexes zu achten.

2. Was lehren uns vorliegende Untersuchungen über die Verhältnisse während des Schlafes? Fünfzehn Kinder schliefen während der Untersuchung. Die Resultate sind in Tabelle V mitgeteilt worden. Beim Vergleich dieser Tabelle mit den behufs Raumersparnis nicht abgedruckten vollständigen Protokollen stellte sich heraus, dass ein deutlicher Unterschied zwischen dem Reflex bei schlafenden und nicht schlafenden Säuglingen fehlt, auch für den normalen Fusssohlenreflex. Dies bestätigt das Resultat der Untersuchungen ENGSTLERS, der die Säuglinge hauptsächlich während des Schlafes untersuchte. Einen deutlichen Unterschied in der Art der Zehenbewegungen bei schlafenden und nicht schlafenden Säuglingen konnte auch er nicht feststellen. Wohl erwähnt er, dass im Schlafe die Mitbewegungen weniger intensiv sind, die wahre Reaktion tritt daher viel deutlicher hervor. Auch ich habe diesen Eindruck bei der Untersuchung während des Schlafes bekommen. In dieser Beziehung ist es weiter von Bedeutung, dass auch bei schlafenden Säuglingen der erwachsene Typus des BABINSKISCHEN Phänomens oft in ausgesprochener Weise beobachtet werden kann.

Ganz andere sind die Resultate der Arbeit von JAMES COLLIER. Dieser stellte bei verschiedenen Kindern bis zum Alter von 12 Jahren, die im Wachen immer den normalen Fusssohlenreflex zeigten, folgendes fest: Im tiefen Schlaf konnte nur ein typischer infantiler BABINSKI ausgelöst werden mit Streckung und Spreizen aller Zehen. Wiederholte er den Reiz immer wieder, so sah er eine komplizierte koordinierte Bewegung auftreten, offenbar zwecks Entfernung der Ursache des Reizes. Wurde der Reiz kontiniert und erwachte das Kind, so veränderte dieser infantiler BABINSKI prompt in den normalen Fusssohlenreflex.

3. Was ergeben diese Untersuchungen über das Ver-

halten prämaturer Säuglinge? Unter den untersuchten Säuglingen befanden sich dreissig Prämaturen, ihr Verhalten den Reflexen gegenüber werden in Tabelle VI mitgeteilt. Aus einem Vergleiche dieser Zahlen mit denen in Tabelle I geht hervor, dass alle Reflexe bei Frühgeborenen in einem noch etwas

Tabelle VI. Die verschiedenen Reflexe bei Frühgeborenen.

Alter	Nummer des Pro- tokolles	ROSSO- LIMO	MENDEL- BECHTE- REW	CHAD- DOCK	BABINSKI	Zehen- beugung
bis 1 Woche	36	?	?	—	++	0
	64	+++	+++	+	+++	1
	122	+++	+++	+	++++	0
	123	+++	++++	+	++++	0
	133	++++	++++	—	+++	0
	135	+++	+++	+	+++	0
bis 2 Wochen	125	++++	++++	++	++++	0
bis 3 Wochen	28	++	++	+	+	0
	49	+	+	++	+++	0
	127	—	—	—	+	2
bis 1 Monate	124	++++	++++	—	+	2
	126	+	?	—	++	0
6 Wochen	121	++	++	—	++	0
2 Monate	26	—	—	—	+	1
	119	++	++	+	++	0
	141	—	—	+	++	1
	142	++	++	+	+++	1
	154	+	+	++	++	0
	174	+++	++	+++	++++	0
	176	++++	++++	—	++++	0
	177	+++	++	—	+++	1

Alter	Nummer des Pro- tokolles	ROSSO- LIMO	MENDEL- BECHTE- REW	CHAD- DOCK	BABINSKI	Zehen- beugung
3 Monate	93	—	—	?	?	?
	94	—	—	?	?	?
	120	+	+	—	++	1
	136	—	—	+	+	0
4 Monate	138	—	—	—	?	?
	143	?	—	++	++	0
5 Monate	145	—	—	++	++++	0
8 Monate	186	—	—	?	++	2
	187	—	—	+	+	3

höherem Prozentsatz auftreten als bei ausgetragenen Kindern.¹ Ausserdem ist die Reaktion konstanter und meistens auch viel deutlicher bei Frühgeborenen. Über das Verhalten der Prämaturen, die älter als zwei Monate sind, ist wegen der kleinen Zahl der untersuchten Kinder nichts genaues zu sagen.

Die letzte Abteilung der Tabelle I bezieht sich auf die schon in der Einleitung beschriebene Erscheinung der Plantarflexion des ganzen Fusses beim Klopfen auf die distale Hälfte der Fusssohle, manchmal auch beim Schlag auf die Zehenballen. Also genau dieselbe Reaktion als beim Auslösen des Achillessehnenreflexes. Es ist nicht wahrscheinlich, dass diese Bewegung einem mechanischen Muskelreiz zugeschrieben werden muss, erstens weil die sich bei diesem Akt kontrahierenden Muskeln zu weit entfernt sind von dem perkutierten Hautgebiete und zweitens, weil oft ein relativ schwacher Reiz genügt. Vielmehr bekommt man den Eindruck, dass hier ein Reflex vorliegt. Man wäre geneigt von einem ausgedehnten Achillessehnenreflex zu sprechen, wenn nicht in casu die Achilles-

¹ Hierbei muss in Betracht gezogen werden, dass in der grossen Statistik die Frühgeborenen miteingegriffen sind, sodass der Unterschied in der Tat noch etwas grösser ist, als er auf den ersten Hinblick scheint.

sehne überhaupt den Reiz nicht aufnehmen, sondern die Haut, vielleicht auch die Muskeln, die Sehnen und das Periost der planta pedis. *Fusssohlebeugephänomen* wäre vielleicht ein besserer Name. In der Literatur habe ich dieses Zeichen nirgendwo gefunden. Bei nicht weniger als 46 der ungefähr 150

Tabelle VII. Die verschiedenen Reflexe bei Kindern, bei denen das Fusssohlebeugephänomen ausgelöst werden konnte.

Alter	Nummer des Proto- kolles	ROSSOLIMO	MENDEL- BECHTE- REW	CHADDOCK	BABINSKI
bis 1 Woche .	35	+++	+++	+	++++
	69	++++	++++	—	++
	73	++++	+	+++	++++
	75	++++	+++	+	+
	146	++++	++++	?	+++
	147	++++	++++	++	+++
	148	++++	++++	+	++
	151	++++	++++	++++	++++
	152	++++	++++	+	+++
3 Wochen . . .	58	+	+	?	?
	140	++++	++++	—	++++
4 Wochen . . .	126	+	?	—	++
6 Wochen . . .	121	++	++	—	++
2 Monate . . .	154	+	+	++	++
	174	+++	++	+++	++++
	176	++++	++++	—	++++
	177	+++	++	—	+++
3 Monate . . .	55	—	—	?	?
	93	—	—	?	?
	120	+	+	—	++
	171	—	—	—	+

Alter	Nummer des Proto- kolles	ROSSOLIMO	MENDEL- BECHTE- REW	CHADDOCK	BABINSKI
4 Monate . . .	110	—	?	+	+
	156	?	?	+	+
	163	—	—	?	++
7 Monate . . .	51	—	—	+	+
	57	—	—	+	+
	168	—	—	—	—
	170	—	—	?	—
	172	—	—	—	++
	173	—	—	—	—
8 Monate . . .	164	—	—	—	—
	186	—	—	?	++
	191	+	+	—	—
	194	—	—	—	++
9 Monate . . .	97	—	—	—	—
10 Monate . .	183	++	+	—	+
	185	—	—	—	—
11 Monate . .	189	—	—	+	+++
1 Jahr	44	—	—	—	—
	95	—	—	—	—
1 1/4 Jahr . . .	45	—	—	++	++
	132	++++	++++	?	+++
	182	—	—	—	—
	198	—	—	—	—
1 1/2 Jahr . . .	129	—	—	+	+++
2 1/2 Jahr . . .	46	+	+	—	+

Kinder bei denen nach diesem Zeichen gesucht wurde, konnte es ausgelöst werden. Unter diesen 46 Kindern (Tabelle VII) gibt es welche, die im Schlafe untersucht wurden, weiter Prä-mature, Kinder mit stark positivem BABINSKI, ROSSOLIMO und MENDEL-BECHTEREW, ebenso einige, bei welchen alle Reflexe negativ waren und ausschliesslich der normale Fusssohlenreflex gefunden wurde. Ein Zusammenhang mit den andern Reflexen konnte denn auch nicht festgestellt worden. Auch nimmt die Häufigkeit dieses Zeichens nicht deutlich ab bei den höheren Altersgruppen. So ist es dann und wann positiv bei älteren Kindern, die schon längst stehen und gehen können und bei denen alle pathologische Reflexe schon verschwunden sind. Bei einem Säugling im Alter von fünf Monaten konnte dieses Phänomen sogar ausgelöst werden beim Schlag auf einen der Zehenballen, während der ROSSOLIMO völlig negativ war. Auch sieht man dann und wann, dass der Effekt des Reizes grösser ist beim Klopfen auf die Fusssohle als auf die Achillessehne. Eine nähere Untersuchung nach der Art dieses Zeichens, nach seinem Auftreten bei Erwachsenen und sein Verhalten zum Achillessehnenreflex wäre meiner Meinung nach nicht ohne Bedeutung.

Im Jahre 1925 hat WOLPERT aufs neue die Aufmerksamkeit gelenkt auf die schnelle Dorsalflexion der Zehen, welche auftritt, wenn man bei einem Säugling den Fusssohlenreflex auslöst. Weiter hat er darauf hingewiesen, dass genau dieselben Bewegungen sich auch spontan einstellen. Aus diesem Grunde stellt WOLPERT in Abrede, dass die Dorsalflexion bei Säuglingen wesentlich dasselbe wäre als der BABINSKI bei Pyramidenbahnstörungen. Vielmehr besteht nach WOLPERT ein Zusammenhang zwischen diesen Zehenbewegungen und den choreo-athetoiden Bewegungen der Hände und Füsse, welche bei vielen Säuglingen oft spontan auftreten. Die Dorsalflexion der Zehen bei gesunden Säuglingen soll seiner Meinung nach auf eine mangelhafte Funktion des corpus striatum zurück zu führen sein, genau so wie die von C. und O. Vogt be-

schriebenen Bewegungen bei Athétose double, welche von diesen Autoren *Pseudobabinski* genannt wurden.

SCHLESINGER, der während drei Jahre das Material der Breslauer Universitätskinderklinik in diese Richtung untersucht hat, ist mit dieser Auffassung grösstenteils einverstanden. Er fand bei Säuglingen unter zwei Monaten, falls auf Fusssohlenreizung überhaupt eine Reaktion folgte, fast durchwegs Dorsalflexion der grossen Zehe oft von fächerförmigen Spreizen aller übrigen Zehen begleitet. Im Alter von drei bis sieben Monaten war die psychische und motorische Unruhe der untersuchten Kinder dermassen gross, dass die Beurteilung der Bewegungen ausserordentlich schwer war. Nach SCHLESINGER sieht gerade in diesem Alter die Reaktion meist einer spontanen, psychisch bedingten athetoiden Bewegung ähnlich. Wenn die ersten Steh- und Gehübungen anfangen, zeigen viele Kinder gerade noch einen besonders deutlichen Säuglings-BABINSKI. Einige Monate später verwandelt der Fusssohlenreflex sich vom sogenannten Säuglings-BABINSKI zur entgültigen Reaktionsform der Erwachsenen, der Plantarflexion der Zehen.

Zur Bewertung dieser von WOLPERT und SCHLESINGER gegebenen Erklärung ist eine nähere Beobachtung der spontanen Bewegungen bei Säuglingen notwendig. Auf ihren athetoiden Charakter wurde besonders durch C. und O. VOGT und FOERSTER hingewiesen. Ich habe eine Anzahl Säuglinge auf ihre spontanen Bewegungen untersucht und habe dabei folgendes feststellen können.

Sehr junge Säuglinge zeigen tatsächlich sehr oft ausgesprochen athetoide Bewegungen, besonders der oberen Extremitäten, meistens weniger deutlich dagegen an Füssen und Zehen. Falls dieselbe nicht spontan in Ruhezustand auftreten, kann man sie leicht auslösen, indem man den Säugling berührt, z. B. indem man ihn am Bauch leicht hin und her schüttelt. Man kann sie auch sehr eindeutig beobachten, wenn man das Kind beim Kopfe aufnimmt und es in dieser Weise von der horizontalen Lage in eine etwas schräge Haltung bringt, und weiter auch wenn man es nachher wieder

ziemlich schnell in die horizontale Lage zurückführt. Bei dieser letzten Manipulation wird nämlich sehr oft der sogenannte Morosche Umklammerungsreflex ausgelöst, dem dann die athetoiden Bewegungen folgen. Von grosser Bedeutung ist weiter, dass diese Bewegungen, wenn das Kind ungefähr zehn Wochen alt ist, ihren typischen Charakter allmählich verlieren um bei Säuglingen in der Periode von 4 bis 5 Monaten einer ganz anderen Art spontaner Bewegungen Platz zu machen, welche sich bis zum Alter von 8 à 10 Monaten erhalten. Statt des langsamen Typus der Bewegungen und der bizarren Form mit der starken Überstreckung in den verschiedenen Gelenken der Hände, treten jetzt viel schnellere, einfache und einförmige Bewegungen auf. Man bekommt dabei stark den Eindruck, dass sie hauptsächlich von psychischen Einflüssen bedingt sind. Zu diesen müssen zweifelsohne auch die merkwürdigen schnellen und sich immer wiederholenden Drehbewegungen der Hände gerechnet werden, welche so oft bei unruhigen, neuropathisch veranlagten Kindern beobachtet werden können. Die motorische und psychische Unruhe, von welcher in der Arbeit SCHLESINGERS die Rede ist, deckt sich vollständig mit diesen Erscheinungen bei Säuglingen von etwa 4 bis 9 Monaten alt. Es muss hier aber nachdrücklich betont werden, dass diese Bewegungen den motorischen Erscheinungen bei gestörter Striatumfunktion nicht ohne weiteres gleichgestellt werden können. Denn diese letzteren sieht man nur bei sehr jungen Säuglingen. Auch folgendes stimmt damit überein. C. und O. VOGT haben darauf hingewiesen, dass der dauernde BABINSKISTAND der grossen Zehe bei einem Kinde als eine athetoide Bewegung zu betrachten ist. Bei meinen Untersuchungen an etwa 200 Kindern habe ich diesen dauernden BABINSKISTAND 22 Mal beobachtet (Tabelle VIII). Hierbei fällt gleich auf, dass ich diesen Stand der grossen Zehe niemals bei einem Kinde älter als 4 Monate gesehen habe. Weiter gibt es unter diesen 22 Säuglingen nicht weniger als 14 mit einem sehr niedrigen Körpergewicht (meistens Frühgeborenen, auch einige Zwillinge). Aus Tabelle VIII ergibt sich schliesslich noch, dass unter allen 22 Säuglingen 13 nicht

Tabelle VIII. Die verschiedenen Reflexe bei Kindern, bei denen ein Dauer-BABINSKISTAND der grossen Zehe gefunden wurde.

Alter	Nummer des Pro- tokolles	ROSSO- LIMO	MENDEL- BECHTE- REW	CHAD- DOCK	BABINSKI	Zehen- beugung
bis 1 Tag .	59	++++	+++	++	++++	1
	60	++++	+++	+	++++	0
	73	++++ ¹	+	+++	++++	0
	133	++++	++++	—	+++	0
	146 ²	++++ ¹	++++	?	++++	0
bis 1 Woche	36 ²	?	?	—	++	0
	64 ²	+++	+++	+	+++	1
	66	+	+	?	+++	1
	122 ²	+++	+++	+	++++	0
	123 ²	+++	++++	+	++++	0
2 Wochen .	125	++++	++++	++	++++	0
3 Wochen .	49 ²	+	+	++	++++	0
4 Wochen .	126 ²	+ ¹	?	—	++	0
6 Wochen .	121 ²	++ ¹	++	—	++	0
2 Monate .	119 ²	++	++	+	++	0
	154 ²	+ ¹	+	++	++	0
	174 ²	+++ ¹	++	+++	++++	0
	176 ²	++++ ¹	+++	—	++++	0
	177 ²	+++ ¹	++	—	+++	1
3 Monate .	136 ²	—	—	+	+	0
4 Monate .	117	++ ¹	++	++	++	1
	163	— ¹	—	?	++	1

¹ = Fusssohlebeugephänomen ist positiv.

² = Frühgeborene oder Zwilling.

älter als einen Monat waren und sogar 5 am ersten Lebenstag untersucht wurden. Mit andern Worten auch dieses Zeichen einer mangelhaften Striatumfunktion findet sich ebenso wie die ausgesprochenen athetoiden Bewegungen nur bei sehr jungen Säuglingen. Aus obigen Befunden folgt also, dass es möglich, ja sogar wahrscheinlich ist, dass die Dorsalflexion der Zehen nach Fusssohlenreiz bei Säuglingen auf mangelhafte Funktion nicht nur der Pyramidenbahn sondern auch des corpus striatum zurück zu führen ist. Die beobachteten spontanen Bewegungen jedoch und besonders das Lebensalter, in welchem sich die typischen choreo-athetoiden Bewegungen finden, sind Ursache dafür, dass man nur bei Säuglingen jünger als 5 Monate dem Striatum eine gewisse Rolle zuschreiben kann.

Aus Tabelle I ist ersichtlich, wie hoch jedoch der Prozentsatz des positiven BABINSKIS sogar im Alter von 8 bis 12 Monate noch ist. Als wichtigste Ursache des positiven BABINSKIS bei Säuglingen bleibt also höchstwahrscheinlich die mangelhafte Funktion der Pyramidenbahn gelten. Auch die folgenden Erwägungen sprechen gegen die WOLPERTSche Auffassung.

1. Aus Tabelle I ergibt sich dass bei vielen Kindern in sehr verschiedenen Altersperioden nebst Dorsalflexion auch Plantarflexion gefunden wurde, in vielen Fällen die letztere Bewegung sogar öfter als die erstere. Wenn auch der BABINSKI den man bei Säuglingen auslösen kann, manchmal den Bewegungen, die bei Funktionsstörungen des corpus striatum auftreten, sehr ähnlich sein kann, so trifft dies für die normale Beugereaktion durchaus nicht zu. Diese tritt in der Regel genau so auf wie bei Erwachsenen. Es ist eine schnelle, dem Reize prompt folgende Bewegung ohne Nachbewegungen. Irgend welche Ähnlichkeit mit Athetosis ist hier nicht aufzufinden.

2. Beim Streichen der Fusssohle entlang tritt bei den meisten Säuglingen immer entweder Dorsalflexion oder Plantarflexion der Zehe auf. Nach WOLPERT und SCHLESINGER soll diese Reaktion also eine athetoide Bewegung sein. Dies ist nun sehr unwahrscheinlich, erstens weil diese konstante Reaktion dem BABINSKI, bez. normalen Fusssohlenreflex völlig

gleich kommt und zweitens weil durch Streichen an irgend einem andern Gebiete der Haut niemals eine derartige konstante Reaktion ausgelöst werden kann.

3. Es wird noch unwahrscheinlicher wenn man in Betracht zieht, dass die Reflexe von ROSSOLIMO und MENDEL-BECHTEREW, zwei andere typische Reaktionen der mangelhaften Pyramidenbahnfunktion, ebenfalls positiv sind, also als athetoiden Bewegungen aufgefasst werden sollen. Hierbei sei noch erwähnt, dass diese zwei Reaktionen bei Säuglingen und bei Erwachsenen mit gestörter Pyramidenbahnfunktion einander völlig gleich sind und weiter dass sie gar keine Ähnlichkeit mit athetoiden Bewegungen aufweisen.

4. Die Theorie WOLPEETS stützt sich hauptsächlich auf dem infantilen Typus des BABINSKI bei Säuglingen. In der Einleitung wurde schon nachdrücklich betont, dass ein wesentlicher Unterschied zwischen dem erwachsenen und dem infantilen Typus des BABINSKISCHEN Reflexes nicht besteht.

Schliesslich berührt unsere Arbeit das alte und überaus schwierige Problem der Genese des BABINSKISCHEN Zeichens im allgemeinen. Wir wissen ja (Tabelle II) wie oft selbst bei sehr jungen Säuglingen neben Dorsalflexion auch die normale Plantarflexion genau so wie bei Erwachsenen gefunden wird. Bei zwei Säuglingen nicht älter als eine Woche konnte sogar nur der normale Fusssohlenreflex ausgelöst werden und liess sich niemals ein BABINSKI beobachten. Dies alles ist nicht ohne Bedeutung zur Beantwortung der alten Frage: ist das von BABINSKI beschriebene Zeichen ein selbständiger Reflex oder eine abnormale Form des normalen Fusssohlenreflexes? BABINSKI selber betrachtete beide Formen als Teile eines einzigen Reflexes und spricht anlässlich des von ihm beschriebenen Zeichens von einer »transformation des réflexes«. Ihm gegenüber steht VAN GEHUCHTEN. Dieser betrachtet die beiden Formen der Zehenbewegung als zwei von einander vollkommen unabhängige Reflexe. Fällt bei gestörter Pyramidenbahnfunktion die Plantarflexion (wie auch die übrigen Hautreflexe) aus, so tritt der andere Reflex (BABINSKI) einfach an

seiner Stelle. Nach VAN GEUCHTEN soll das BABINSKISCHE Phänomen als ein in der Rückenmarkstiefe passierender Reflex betrachtet werden. Eine eingehende Besprechung dieser beiden Auffassungen findet sich in einer zusammenfassender Übersicht über den BABINSKI-Reflex von F. A. LEWY. Nur sei noch kurz auf folgendes hingewiesen. Will man zwei von einander unabhängige Reflexe annehmen, so muss die Unwahrscheinlichkeit betont werden, dass der zentrifugale Weg dieser beiden in den Pyramidenbahnen liege. Denn in diesem Falle würde bei Störungen in der Pyramidenbahn bald die Fasern für die Dorsalflexion, bald jene für die Plantarflexion betroffen werden. Mit andern Worten: es wäre möglich bei gestörter Pyramidenbahnfunktion bald Zehenbeugung, bald Zehenstreckung auszulösen. Weil jedoch in diesen Fällen immer nur der BABINSKI gesehen wird, ergibt sich die Notwendigkeit für die Fasern dieses Reflexes einen anderen Verlauf anzunehmen. Ein medullares Zentrum für den BABINSKI ist deshalb am meisten wahrscheinlich. Dafür spricht auch, dass in Fällen totaler Querschnittsläsion im Hals- oder Brustmarksgebiete wiederholt ein positiver BABINSKI beobachtet wurde.

In Tabelle II ist ein Argument zu finden für die Auffassung der zwei von einander unabhängigen Fusssohlenreflexe. Der Umstand nämlich dass bei den meisten Säuglingen neben BABINSKI auch der normale Zehenreflex vorkommt und dass der letztere u. a. bei einigen sehr jungen Säuglingen sogar ausschliesslich anwesend war, ist zwar kein Beweis, spricht aber doch sehr stark für oben genannte Auffassung. Diese Plantarflexion ist dem normalen Fusssohlenreflex bei Erwachsenen völlig gleich und zeigt keine Ähnlichkeit mit den trägen kleinen Bewegungen, die von MINKOWSKI bei Feten von ungefähr vier Monaten beschrieben worden sind.

Wenden wir uns jetzt zur Lokalisation dieser Reflexe. Es liegt auf der Hand anzunehmen, dass der BABINSKI-Reflex mittelst des Rückenmarks zustande kommt ($L_{III}-S_I$). Viel schwieriger ist es eine gute Einsicht zu gewinnen in die Verhältnisse des normalen Fusssohlenreflexes. In oben genannter Ar-

beit LEWYS werden sehr verschiedene Lokalisationen für diesen Reflex angegeben und eingehend besprochen. Viele Autoren neigen dazu für den Fusssohlenreflex ein Zentrum in der Hirnrinde anzunehmen. Man stösst dabei aber auf die Schwierigkeit, dass bei rein oberflächlichen Rindenläsionen oder Erkrankungen in der Nähe der Rinde (Geschwülste der Hirnhäute, Haematoma durae Matris) meistens kein BABINSKI auszulösen ist, was im Jahre 1907 von BYCHOWSKI zum ersten Male betont wurde. Auch VAN DER SCHEER hat auf diese merkwürdige Erscheinung aufmerksam gemacht. Wie dem auch sein möge, die Wahrscheinlichkeit ist gross, dass ausser dem Rückenmarkszentrum für den BABINSKI noch ein andres Zentrum für den normalen Fusssohlenreflex besteht, das mehr proximal im Zentralnervensystem lokalisiert ist, weil letzterer Reflex bei mangelhafter Pyramidenbahnfunktion verschwindet. Auch ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass es mehrere Zentren gibt, auf verschiedener Höhe, die sich gegenseitig beeinflussen.

KALISCHER u. a. gehen bei der Erklärung des normalen und pathologischen Fusssohlenreflexes von einer ganz andern Voraussetzung aus. KALISCHER weist auf die Bedeutung der gegenseitigen physiologischen Verhältnisse von Muskeln und Muskelgruppen hin. Beim Menschen haben die Füße ihre Funktion als Greiforgane völlig eingebüsst, deshalb sind besonders die Mm. interossei und die Mm. lumbricales in den Hintergrund gerückt. Beim Erwachsenen beteiligen sie sich eigentlich nicht mehr an den willkürlichen Bewegungen, sondern funktionieren ausschliesslich reflektorisch beim Gehakt. In dieser Weise kommt der normale Fusssohlenreflex zu Stande, im Gegensatz zu der Dorsalflexion, welche als ein Teil des Abwehrreflexes bei Affen und auch noch bei sehr jungen Säuglingen betrachtet werden muss. Auch kann der normale Fusssohlenreflex in folgender Weise erklärt werden. Es ist wahrscheinlich, dass ein angeborener Reflex bei antagonistisch wirkenden Muskeln diejenigen Muskeln berührt, die am schwächsten innerviert sind. Beim Menschen sind wegen der aufgehobenen Greiffunktion des Fusses die Mm. interossei am schwächsten, weshalb im Gegensatz mit Tieren und sehr jungen

Säuglingen (bei denen die Streckmuskeln relativ schwächer sind) der Reflex diese Muskeln trifft.

Das BABINSKISCHE Zeichen bei Erwachsenen mit gestörter Pyramidenbahnfunktion will KALISCHER aber folgenderweise erklären. In diesen pathologischen Fällen liegt eine Innervationsstörung vor, wobei namentlich der *M. extensor hallucis longus* eine Zunahme seines normalen Tonus erfahren hat. Daraus muss man also schliessen, dass der BABINSKISCHE Reflex bei Erwachsenen mit gestörter Pyramidenbahnfunktion in anderer Weise zu Stande kommt als die Dorsalflexion bei normalen Affen und Säuglingen. Auch bei diesen Erklärungsversuchen bleibt die Schwierigkeit bestehen, dass man mehrere Bahnen und Zentren annehmen muss, weil sonst das Zustandekommen des BABINSKISCHEN Reflexes bei Querschnittsläsion und z. B. auch im Anfang der Chloroformnarkose schwer zu deuten ist.

Übrigens ist dieses Problem nicht ohne Interesse. Es steht nämlich in Zusammenhang mit der hier noch nicht berührte Frage, in welcher Weise kann man das BABINSKISCHE Phänomen und seinen Übergang in den normalen Fusssohlenreflex bei Säuglingen erklären? Wir gehen dabei von der Voraussetzung aus, dass dieses Zeichen bei Säuglingen dem BABINSKI bei gestörter Pyramidenbahnfunktion völlig gleich zu stellen ist.

In der diesbezüglichen Literatur finden sich für dieses Problem zwei verschiedene Erklärungen.

1. Der normale Fusssohlenreflex beim Menschen ist ein erlernter Reflex, der für den normalen Ablauf der Fussbewegungen beim Gehakt unentbehrlich ist. Es ist also eine reflektorische Muskelbewegung, welche in der Periode, worin das Kind anfängt zu stehen und zu gehen, erlernt wird.

2. Die Markbildung der Pyramidenbahnfasern ist bei der Geburt noch nicht vollendet. Der Säugling zeigt also einen positiven BABINSKI, solange die Funktion der Pyramidenbahn wegen mangelhafter Myelinisation unvollkommen ist.

An erster Stelle muss hier nachdrücklich betont werden, dass, wenn auch ein Zusammenhang zwischen diesen zwei Er-

klärungen möglich ist, dieselben dennoch im Wesen ganz verschieden sind. Dies zu betonen ist deshalb notwendig, weil diese zwei Auffassungen manchmal zu gleicher Zeit und durch einander gebraucht werden. Für erstere Auffassung spricht, dass tatsächlich ungefähr am Ende des ersten Lebensjahres die Plantarflexion allmählich über die Dorsalflexion überwiegt und dass z. B. bei rhachitischen Kindern dieser Übergang verzögert wird. Aber Ausnahmen sind hierbei gar nicht selten und dieser Übergang geht überaus langsam vor sich. Auch können die Faktoren, welche bei einem bestimmten Kinde das Erlernen des Stehens und Gehens hemmen, ebenso die übrige Entwicklung u. A. des Zentralnervensystems gehemmt haben (z. B. Rhachitis). Auf der anderen Seite kann man öfters feststellen, dass bei Kindern, die schon längst stehen und gehen, dennoch ein BABINSKI ausgelöst werden kann. Gegen erstere Auffassung spricht aber bestimmt der schon erwähnte Umstand dass bei sehr vielen Säuglingen neben Dorsalflexion auch Plantarflexion vorkommt (Tabelle II). Bei 7 Säuglingen, jünger als 6 Monate habe ich sogar nur Zehenbeugung beobachtet.

Aber auch mit der zweiten Erklärungsweise sind Schwierigkeiten verbunden. DUSSEY DE BARENNE weist darauf hin, dass es nicht das Mark ist welches die Leitung der Reize in den Nervenfasern vermittelt. C. und O. VOGT haben nachdrücklich betont dass verschiedene Tatsachen die Auffassung widersprechen, als würde der Anfang der Myelinisation den Beginn der Funktion andeuten. Dies alles zeigt wie schwierig diese Frage zu lösen ist. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass die Entwicklung der Funktion der Nervenfasern mit der Entwicklung der Markscheide parallel geht. Nur ausführliche anatomische Untersuchungen können uns hier weiter bringen. Hierbei muss nicht nur auf den Zustand der Pyramidenbahnen geachtet werden bei Kindern, bei denen während des Lebens alle Reflexe geprüft wurden, sondern auch auf die histologischen Bilder der Pyramidenbahnen von Erwachsenen die während des Lebens einen oder mehrere, nicht aber die gesamten pathologischen Reflexe zeigten; welche z. B. einen BABINSKI

aber keinen ROSSOLIMO hatten. Denn aus meiner Arbeit geht hervor, dass der ROSSOLIMO früher zum Verschwinden neigt als der BABINSKI. Es ist möglich dass diese Reflexe in differenten Fasernbündeln fortgeleitet werden oder an bestimmten Ganglizellen der Vorderhörner gebunden sind. Auch der merkwürdige Befund dass spastische Erscheinungen und der BABINSKISCHE Reflex sich nicht immer decken könnte vielleicht auf dem Wege der Fasernuntersuchungen eine Erklärung finden. Bis jetzt gibt es noch keine hinreichende Beweise für die Hypothese, dass eine mangelhafte Pyramidenbahnfunktion (oder richtiger mangelhafte Myelinisation) den pathologischen Reflexen bei Säuglingen zu Grunde liegt. Nur GALEWSKI und FELDMAN haben eine Arbeit in diese Richtung vorgenommen. GALEWSKI untersuchte neun Säuglinge. Der älteste war acht Monate alt. Dem Autor nach war bei all diesen Kindern die Markbildung in den Pyramidenbahnen weniger weit fortgeschritten als ihrem Alter entsprach. Ein dieser Kinder jedoch, ein Säugling mit einem Körpergewicht von 2070 Gr., zeigte nicht wie die Andern einen positiven BABINSKI sondern gerade einen normalen Fusssohlenreflex. Bei diesem Säugling, bei dem nach GALEWSKI die Mm. Interossei stärker atrophiert waren als die Extensoren, versuchte er die Plantarflexion im Sinne KALISCHERS zu erklären (siehe oben).

FELDMAN hat zwei Säuglinge untersucht. Beiden wiesen einen Rückstand in der Markbildung auf. Der Rückstand war in beiden Fällen gleich gross. Das eine Kind hatte aber links gar keinen Reflex, rechts Plantarflexion. Das Andere zeigte 14 Stunden nach der Geburt beiderseits Zehenbeugung, nach 28 Stunden auf der einen Seite BABINSKI, auf der andern einen normalen Fusssohlenreflex. Die Resultate dieser Untersuchungen erlauben keinen Schluss. Es ist denn auch nicht mit Bestimmtheit zu sagen, welche die richtige Erklärung für den BABINSKI bei Säuglingen ist. Die Meinung derjenigen die mangelhafte Pyramidenbahnfunktion annehmen findet in dem Resultat meiner Untersuchungen eine gewisse Bestätigung. Denn es geht daraus hervor dass nicht nur das BABINSKISCHE Zeichen positiv war, sondern auch die Reflexe von

ROSSOLIMO und MENDEL-BECHTEREW; ein Zusammenhang dagegen zwischen diesen zwei Reflexen und dem Erlernen des Gehaktes ist nicht leicht verständlich. So lange anatomische Untersuchungen uns nicht eines besseren belehrt haben, scheint mir folgende Betrachtungsweise die meist wahrscheinliche.

a) Bei der Geburt ist die Pyramidenbahn noch nicht völlig entwickelt. Ihre Entwicklung, welche sich nach einem bestimmten Plan vollzieht, ist wahrscheinlich erst nach einigen Jahren eine vollkommene. Dafür wäre das endgültige Verschwinden der pathologischen Reflexe gewissermassen als ein Massstab zu betrachten.

b) Bei der Geburt sind in der Regel beide Fusssohlenreflexe, die Zehenbeugung und die Zehenstreckung bereits vorhanden; als Reaktion auf den Fusssohlenreiz überwiegt aber die Dorsalflexion über die Plantarflexion.

c) Ganz unabhängig von der allmählichen Vollendung der Pyramidenbahnen erlernt das Kind, wenn es zu stehen und zu gehen anfängt, den einen Reflex unterdrücken zu Gunsten des anderen. Diese Überlegenheit der Plantarflexion ist zu betrachten als ein bedingter Reflex im Sinne PAWLOWS. Der Übergang geht sehr langsam vor sich und endet in das konstant werden des »normalen Fusssohlenreflexes«, welcher während des ganzen weiteren Lebens erhalten bleibt. Bei Erkrankungen der Pyramidenbahn tritt der BABINSKISCHE Reflex wieder hervor, weil der zentrifugale Weg für obengenannten bedingten Reflex den Fasern der Pyramidenbahn entlang geleitet wird.

Zusammenfassung.

1. Bei etwa 200 Kindern, zum grössten Teil Säuglingen, wurden die Reflexe von BABINSKI, ROSSOLIMO, MENDEL-BECHTEREW, CHADDOCK und MAYER geprüft.

2. Sowohl BABINSKI als ROSSOLIMO und MENDEL-BECHTEREW erwiesen sich beim weitaus grössten Teil positiv. Die Hälfte der Kinder, in mehreren Altersstufen sogar noch mehr

als die Hälfte, zeigte zu gleicher Zeit den normalen Fusssohlenreflex.

3. Das MAYERSche Phänomen war bei allen Kindern negativ.

4. Der CHADDOCKSche Reflex ist viel weniger konstant als der BABINSKISCHE Reflex, seine Deutung ist schwierig.

5. Am Ende des vierten Monates zeigen Säuglinge keine ausgesprochen athetoiden Bewegungen mehr; die Dorsalflexion die nachher noch immer auszulösen ist, darf nicht betrachtet werden als ein PSEUDO-BABINSKI im Sinne C. und O. VOGT, ist aber dem BABINSKI der Erwachsenen mit Pyramidenbahnstörungen gleich zustellen.

6. Die Reflexe von ROSSOLIMO und MENDEL-BECHTEREW sind wahrscheinlich nur ein einziger Reflex; der Unterschied zwischen beiden wird ausschliesslich bedingt durch die Ausbreitung der reflexogenen Zone. Sie zeigen deutlich die Neigung zum früheren Verschwinden als der BABINSKI.

7. Bei mehreren Kindern, auch bei solchen älter als ein Jahr, tritt beim Perkussionsschlag auf die distale Hälfte der Fusssohle oder auf die Zehenballen Plantarflexion des ganzen Fusses auf.

8. Eine ganz befriedigende Erklärung für die Anwesenheit der pathologischen Reflexe bei Säuglingen und für ihr Verschwinden beim älteren Kinde gibt es bis jetzt nicht

Literaturverzeichnis.

BABINSKI, Semaine médicale 321, 1898.

COLLIER, Brain 1899, S. 71.

FELDMAN, Am. Journ. of Dis. of Childr. 1922, S. 1.

WOLPERT, Centr.-Bl. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1925, 41, S. 720.

SCHLESINGER, Klin. Wechrift 1927, S. 2384.

MAYER, Neurol. Centralbl. 1916 und Arch. f. Psych. 59.

S. E. JELLIFFE und W. A. WHITE, Diseases of the nervous system. Philadelphia 1919, S. 93.

MENDEL, Neurol. Centralbl. 1904, S. 197 und S. 609.

- ENGSTLER, Wien. klin. Wschrift 1905, S. 567.
MORO, Münch. Med. Wschrift 1918 Nr. 42.
FREUDENBERG, Münch. Med. Wschrift 1921 Nr. 51.
LEWY, Monatschr. f. Psych. u. Neurol. XXV, 1909.
KALISCHER, Arch. f. Pathol. Anat. u. Physiol. 1899, S. 486.
MÜNCH PETERSEN, Deutsch. Zeitschr. f. Nervenhe. 1902.
VAN VALKENBURG, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1907, S. 480.
WERTHEIM SALOMONSON, Psych. en Neurol. Bladen 1918.
MINKOWSKI, L'Etat actuel de l'étude des réflexes, Paris 1927.
VAN DER SCHEER, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. XXIII 1914, S. 66
und Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1909 Nr. 19.
-

Über proliferative Formen der Tuberkulose bei Anwendung der B.C.G.-Vaccine.

Von

Dr. NIKOLAUS J. SPYROPOULOS.

Privatdozent für Kinderkrankheiten.

Unter Berücksichtigung der Bedeutung der Applikation von B.C.G.-Vaccine, sowie der lebhaften einschlägigen Erörterungen, wie sie in letzter Zeit angestellt worden sind, haben wir es für zweckmässig erachtet, nachfolgende Krankheitsfälle zu veröffentlichen. Vereinigen sie doch in sich all diejenigen pathologischen Erscheinungen, welche ihre Einordnung in das Gebiet der proliferativen Tuberkulose vollauf rechtfertigen.

Der Erste Fall — Desp. D. Konst. — betraf ein 18 Monate altes, am 5. II. 1927, hier zur Aufnahme gelangtes Kind (Protokoll-No. 1651 der Abtlg. für innere Krankheiten der pädiatrischen Klinik zu Athen), welches als Tochter gesunder Eltern in Frankreich zur Welt gekommen war und bei seiner Geburt ein Gewicht von 3050 gr. hatte. Im Verlaufe der ersten Woche nach derselben wurde ihm auf der Säuglingsstation des Krankenhauses von Pont de Cheri y B.C.G.-Vaccine appliziert. Bis zum dritten Lebensmonate verabfolgte man Muttermilch, dann Allaitement mixte. Die Dentition erfolgte im 9., der Beginn des Stammelns gegen den 11. Monat, die ersten Gehversuche traten verspätet auf. Trotz sorgfältiger Ernährung und genauer Beobachtung des allgemeinen Entwicklungszustandes, nahm der Säugling an Gewicht nur mässig zu und wurde zweimal von Fieber befallen. Vor etwa 5 Monaten nach Griechenland gebracht, verblieb das Kind bei seiner Grossmutter, welche, wie es sich später herausstellte, an Lungenphthise litt; zufolge der Nahrungsveränderung, zeigte es zeitweise leichte dyspeptische Störungen, zuweilen mit

mässigem Fieber und geringgradigen Schwächeanfällen, später, d. h. seit etwa 17 Tagen, deutliche Symptome einer tuberkulösen Meningitis und grosse Somnolenz; es wurde in diesem Zustande der ambulanten Abteilung der pädiatrischen Klinik eingeliefert. Man stellte die Diagnose auf tuberkulöse Meningitis und nahm eine Lumbalpunktion vor. Es entleerte sich reine, unter erhöhtem Drucke stehende Cerebrospinalflüssigkeit, deren Untersuchung 180 Lymphozyten auf 1 mm³, 1 ‰ Eiweiss, 0,35 ‰ Zucker ergab und in deren durch Zentrifugieren gewonnenem Sedimente Kochsche Bazillen nachweisbar waren. Wenige Tage nach der Punktion starb die kleine Patientin.

Im vorliegenden Krankheitsfalle ist der Sachverhalt ganz eindeutig. Bei dem, von gesunden Eltern abstammenden Kinde wurde in Frankreich *lege artis* B.C.G.-Vaccine appliziert, woraufhin es leichte Störungen des Gewichtes und des allgemeinen Ernährungszustandes zeigte; später, bei Aufenthalt in einer infizierten Umgebung, wiederholt spezifisch angesteckt. Neben den allgemein tropischen Störungen deuteten diejenigen des Verdauungstraktes deutlich auf einen Ausbruch einer tuberkulösen Infektion hin, welche ihrerseits in eine spezifische Meningitis endete.

Der zweite Fall — Panaj. Tsimp. — betraf einen 10 Monate alten, am 13. V. 1927 aufgenommenen (Protok. No. 6117) Säugling, dem man einige Tage nach der Geburt *lege artis* B.C.G.-Vaccine des griechischen Pasteurinstitutes gegeben hatte, und welcher im ersten Monate von seiner Mutter, dann von einer anderen Frau und schliesslich mittels künstlicher Milch ernährt worden war. Die Mutter zeigte zwei Monate nach ihrer Niederkunft auf Tuberkulose suspekto Symptome und unterzog sich, nachdem diese Krankheit mikrobiologisch bestätigt worden war, einer Pneumothoraxbehandlung. Danach wurde das Kind erneut von ihr gestillt, da es aber schon nach dem 4. Monate leichte dyspeptische Störungen, sowie Bronchitiserscheinungen und einen Monat hindurch auch zwischen 38°—40° schwankendes Fieber ununterbrochen aufwies, wurde es zur Beobachtung bei uns eingeliefert. Der Befund ergab: Temperatur 38,2. Geringgradige Ernährungsstörung. Körpergewicht 4700 gr. Blasses Aussehen. Fontanelle normal. Beginnende Dentition. Geschwollene Mandeln. Deutlich palpable, leicht verhärtete Milz. Normale, etwas beschleunigte Atmung. Über dem rechten unteren Lungenlappen mässige Dämpfung und leichtes Knarren; zerstreute Rasselgeräusche und

Stimmfremitus; an beiden Hilus, ebenso am Halse und in der Inguinalgegend bohnen-grosse Drüzenschwellungen. Das Kind blieb 6 Tage im Krankenhaus. Während dieser Zeit schwankte die Temperatur zwischen 36,8 und 37,8 und trat keinerlei Veränderung der Lungensymptome auf. Es erfolgte jähe Gewichtsabnahme, d. h. von 4650 gr am Tage der Einlieferung auf 4600 nach zwei Tagen und nach zwei weiteren Tagen auf 4550 gr. Lues war auszuschliessen. W. R. —. Negativ auch die Sputumuntersuchung, hingegen Pirquet +.

Der Röntgenbefund ergab Folgendes.

An der rechten Lunge: Vom Hilus aus strahlen zur Spitze und zum oberen Lungenlappen hin diffuse Schatten aus. Zerstreute kleine hellere Herde des Unterlappens. An der linken Lunge: Kleine Herde des oberen Lappens; sonst keine Veränderungen. Der Schatten über dem rechten Lungenhilus liess sich ausserdem nicht deutlich abgrenzen, da er in denjenigen der entsprechenden Spitze überging.

Diagnose: Tuberkulose der rechten Lunge; diffuse phthisische Infiltration des linken oberen Lungenlappens.

10 Tage nach der, auf Wunsch der Eltern erfolgten, Entlassung starb nun das Kind.

Unter Zugrundelegung des Obigen sehen wir also, dass bei diesem Säugling, bei dem B.C.G.-Vaccine des griechischen Pasteurinstitutes lege artis appliziert worden war und der im ersten Monat von seiner Mutter gestillt worden war, welche ihrerseits 2 Monate nach der Niederkunft Symptome von Lungentuberkulose zeigte, dyspeptische Störungen, sowie Bronchitiserscheinungen auftreten, und dass die klinische und röntgenologische Untersuchung, sowie die Kutanreaktion, deutliche Anzeichen einer allgemeinen und hauptsächlich pulmonären tuberkulösen Lungenerkrankung geben, woran der kleine Patient auch starb.

Im dritten Falle handelte es sich um ein 18 Tage altes neugeborenes Kind — Nikol. N. —, dessen Mutter und 2 1/2 jährige Schwester gesund gewesen, während sein Vater seit langer Zeit angeblich an verdächtigem Lungenspitzenkatarrh gelitten. Allerdings wurden bei ihm bei wiederholter amtsärztlicher Untersuchung keinerlei für Tuberkulose sprechende Anhaltspunkte gefunden, und waren auch die röntgenologischen Befunde nicht immer eindeutiger Art. Bei diesem Neugeborenen, welches in durchaus hygienischer Umgebung zur Welt gekommen war und ein Gewicht

von 3200 gr aufwies, wurde lege artis B.C.G.-Vaccine des griechischen Pasteurinstitutes appliziert. Am 16. Tage post partum traten bei ihm Erbrechen, Diarrhöen und mässiges Fieber auf, welch letzteres sich allerdings bereits einige Tage nach der Vaccineapplikation eingestellt hatte und welches trotz Diät und verordnungsmässiger Verabreichung von Muttermilch, unaufhörlich zwischen 37,5 und 39,5 sich bewegte, abends sogar endlich auf 40,5 stieg, wobei auch Krämpfe auftraten. Am 18. nach der Geburt, untersuchten wir das Neugeborene und fanden mässige Verschlechterung des Ernährungszustandes, geringgradigen Zungenbelag, unbedeutenden Meteorismus, diarröische grüngelbliche Stühle. Die Leber überragte fingerbreit den Rippenbogen. Milz nicht palpabel. Sonst keine Besonderheiten. Der Säugling wurde regelrecht an der Mutterbrust genährt und genau beobachtet. Trotzdem blieb sein Zustand unverändert, das Fieber hielt zwischen 37 und 38,5 an, und es traten, ohne jede besondere Veranlassung oder etwa zufolge vorausgegangener Nahrungsänderung, einige diarröische Stühle auf. Am 25. Tage nach der Geburt ergab die Untersuchung, dass die Leber um noch eines Fingers Breite vergrössert war, während die Milz kaum palpabel war, und dass sich eine periphere Mikropolyadenitis eingestellt hatte, die zuvor nicht bestand. Pirquet am 28. Tage fiel leicht positiv aus. Tags darauf sank zwar das Fieber etwas ab, im übrigen stellten sich aber Erbrechen, nervöse Erregungszustände und leichte Nackenstarre ein, welche Symptome, mit Ausnahme des am 2. Tage sistierenden Erbrechens auch weiterhin bestehen blieben. Am 31. Tage zeigte alsdann der Säugling bedeutenden Kräfteverfall, beträchtliche Abmagerung, Somnolenz, träge Pupillenreaktion, Opisthotonus, aber kein Fieber. Die periphere Mikropolyadenitis war sehr ausgesprochen. Wir schlugen den Eltern Lumbalpunktion vor, was jedoch abgelehnt wurde. Der Zustand des kleinen Patienten verschlechterte sich zusehends, und nach 5 Tagen, am 36 Tage nach der Geburt, trat der Tod ein.

Aus der zuletzt geschiederten Krankengeschichte heben wir folgende Hauptmomente hervor. Bei dem, durch völlig normalen Partus zur Welt gekommenen Säuglinge wurde B.C.G.-Vaccine des griechischen Pasteurinstitutes appliziert, worauf sich dann nach Ablauf weniger Tage Fieber samt leichtenpeptischen Störungen einstellten. Das Fieber hielt sich 21 Tage hindurch und sank von 40,5 mit geringen Remissionen allmählich herab. Vor dem Abfalle zur Norm, d. h. am 25.

Tage post partum, trat deutliche periphere Mikropolyadenitis auf, während beim Temperaturabsturze selbst ausgesprochene meningitische Symptome beobachtet wurden, worunter der Säugling alsdann innerhalb 5 Tagen starb. Der, am 28. Tage nach der Geburt angestellte Pirquet fiel leicht positiv aus; die Abmagerung des kleinen Patienten hatte ununterbrochen zugenommen, ohne allerdings irgendwelche Erscheinungen hervorzurufen, die auf eine sonstige Erkrankung hinwiesen ausser der spezifischen Infektion. Aus all dem Gesagten geht nun deutlich hervor, dass es sich bei diesem Kinde offensichtlich um eine allgemeine Infektion handelte. Da nun jede andere Infektion gewöhnlichen Charakters, mangels entsprechender Symptome, auszuschliessen war, eine multiple periphere Mikropolyadenitis bestand, die Kutanreaktion positiv ausfiel, und gegen das Lebensende sich Symptome einer offenkundigen Tuberkulösen Meningitis einstellten, muss der ganze Krankheitszustand auf eine spezifische Bakteriämie zurückgeführt werden, die ihrerseits, neben dem Fieber, auch die leichten dyspeptischen Störungen, die Tuberkulinreaktion, Mikropolyadenitis und schliesslich die spezifische Meningitis bewirkt hatte. Diese Annahme durch Untersuchung der Lumbalflüssigkeit und Nekropsie bestätigen, konnten wir wegen der Ablehnung der Eltern leider nicht. Unserer Meinung nach besteht jedoch über die spezifische Eigenart des Falles gar keinen Zweifel; ja dieselbe kann mit voller Bestimmtheit hingenommen werden, und so ergibt sich nur noch die Frage, woher eigentlich diese spezifische Infektion gekommen ist, d. h. ob sie durch die B.C.G.-Vaccine als solche bedingt war oder nicht vielmehr aus den infektiösen Verhältnissen der Umgebung. Die Antwort hierauf ist schwer zu geben. War doch der Vater des Kindes zwar auf Tuberkulose verdächtig; die zum Zwecke eines Pensionsbezuges des Genannten (wegen seiner Eigenschaft als Reserveoffizier) vorher und nachher wiederholt angestellten Sputumuntersuchungen fielen aber negativ aus. Ausserdem hatte er stets den Eindruck eines durchaus gesunden Menschen gemacht und, als er argwöhnte, an Phthise zu leiden, hatte er jede Annäherung an sein Kind

peinlich vermieden, und die sonstige Umgebung des Kindes war durchaus gesund. Daraus folgt, dass man die Infektion wohl kaum auf das Milieu zurückführen muss, und, falls eine solche doch in Betracht zu ziehen ist, man doch kaum eine derartige Auswirkung derselben annehmen kann, wie es der Schwere der Krankheit entsprechen müsste. Unter Berücksichtigung des Umstandes aber, dass, wie dies allgemein erwiesen ist, die gewöhnliche B.C.G.-Vaccine gefahrlos ist, müsste man notgedrungen die Tatsache als wahrscheinlicher annehmen, dass das verwandte B.C.G.-Präparat aus hier nicht näher festzustellenden Gründen bereits hinreichend pathogen war oder erst geworden war, um eine solche Infektion hervorzurufen.

Der vierte Fall betraf ein 4 Monate altes Kind (Protok. No. 6913), dessen Vater gesund gewesen und dessen Mutter nach 10 normalen Geburten plötzlich an akuter Grippe gestorben war. Lues und Tuberkulose liessen sich in der Familie nicht feststellen. Das gesund zur Welt geborene Kind wurde lege artis mit B.C.G.-Vaccine des griechischen Pasteurinstitutes behandelt; es wurde wegen seiner Blässe und der verzögerten Entwicklung bei uns eingeliefert. Bei der Untersuchung fanden wir Folgendes: Fahles Aussehen, mittelmässigen Ernährungszustand, geringes subkutanes Fettpolster. Die wenig elastische, dünne Haut liess sich leicht von der Unterlage abheben. Das Körpergewicht betrug 4500 gr. Am Halse, sowie in der Axillar- und Inguinalgegend fanden sich leicht verhärtete linsen- bis bohnen-grosse, bewegliche, auf Druck unempfindliche Drüsenpakete. Bauch leicht meteoristisch. Normale Stuhlentleerungen. Leber und Milz um je 2 Finger breit vergrössert. Über beiden Lungenhilus leichte Dämpfung mit deutlich blasendem Atemgeräusch; beiderseits diffuses Knarren. Zahl der Leukozythen 10000. Milzpunktion ohne Ergebnis. W. R. —. Widal —. Pirquet deutlich positiv. Röntgenbefund: Im oberen rechten Lungenlappen kleine hellere Herde, welche mit dem Schatten des gleichen Lungenhilus in Zusammenhang stehen; linke Lunge nichts Pathologisches. An beiden, nicht deutlich abgrenzbaren Hilus kleine hellere Herde, welche peribronchialen, nicht verkalkten Knoten entsprechen.

Zwerchfellgrenzen auf beiden Seiten deutlich wahrnehmbar. Beiderseits sind die subdiaphragmalen Räume frei.

Diagnose: Tuberkulose Herde im rechten oberen Lungenlappen. Tuberkulose der peribronchialen Drüsen beider Lungenhilus.

Überdies wurde noch eine der vergrösserten Drüsen am Halse des Säuglings operativ entfernt von Professor JOH. KATZARAS (Prot. No. 5814), histologisch untersucht und dabei gefunden, dass es sich um chronische Tuberkulose handelte (Tuberkel, Riesenzellen und ausgedehnte käsige Entartung wurden nachgewiesen).

Aus all dem Gesagten geht nun hervor, dass der, durch normale Geburt zur Welt gekommene, von gesunden Eltern abstammende Säugling, bei welchem B.C.G.-Vaccine appliziert worden war, zwei Monate später Symptome einer Kachexie aufwies, die ihrerseits, wie dies deutlich erwiesen ist, auf einen tuberkulösen Prozess zurückgeführt werden konnte. Nur ein Moment blieb unerklärlich, nämlich wo die Infektionsquelle zu finden war, war doch die Umgebung des Säuglings, soweit dies festgestellt werden konnte, nicht infiziert. Man kann deshalb auch im vorliegenden Falle geneigt sein, die B.C.G.-Vaccine als Ursache der Tuberkulose anzunehmen.

Zusammenfassend kommen wir nun zu dem Schlusse, dass die proliferative Tuberkulose in den beiden ersten Fällen durchaus sicher festgestellt worden ist, aber auch, dass hier die Infektion auf die Umgebung zurückzuführen war (1. Fall tuberkulöse Grossmutter; 2. Fall tuberkulöse Mutter); eine Wirkung der Vaccine war ausgeblieben. Hinsichtlich des Falles 3, muss man auch diesen als proliferative Tuberkulose auffassen, da ja alle die diesbezüglichen, oben angeführten Einzelheiten dafür sprechen; da eine Infektion aus der Umgebung hier auszuschliessen ist, ist man geneigt, die B.C.G.-Vaccine für die Erkrankung in diesem Falle verantwortlich zu machen, was alles *mutatis mutandis* auch für den letzten Fall gilt, bei dem nach jeder Richtung hin die gleichen Verhältnisse vorlagen.

Ohne aus all dem Vorerwähnten irgend welche allgemeinen Schlussfolgerung ziehen zu wollen, muss man doch bedenken, dass es im Hinblick auf die äusserst bedeutsame Frage, die die Applikation von B.C.G.-Vaccine bei Säuglingen bedeutet, unerlässlich ist, hierüber eingehende Beobachtungen und vergleichende Studien anzustellen, sowie sorgfältige Statistiken

über die Frage auszuarbeiten. Nichtsdestoweniger müssen wir aber die obigen 4 Fälle mit Recht sozusagen in die Gruppe der negativen Erfolge der B.C.G.-Vaccine einreihen. Dabei lassen wir allerdings die Frage offen, ob die B.C.G.-Vaccine entweder an und für sich oder im Zusammenhange mit ungeklärten Konstitutionsverhältnissen des vaccinierten Individuums im Stande ist, in gewissen Fällen den Ausbruch der proliferativen Form der Tuberkulose zu bedingen.

Zur Kenntnis des Magen- und Duodenalgeschwürs bei Kindern.

Von

NILS BERGLUND.

In der ersten Hälfte dieses Jahres hatte ich Gelegenheit, 3 Kinder zu obduzieren, welche bei der Obduktion Ulcera im Duodenum aufwiesen. Da hauptsächlich einer der Fälle, ein 8 Monate alter Säugling, grösseres Interesse darbietet, will ich hier ausführlich über diesen berichten und im Anschluss daran einige Angaben über die Frequenz von Ulcus im Gastroduodenaltraktus bei Kindern machen, zusammengestellt aus dem Obduktionsmaterial von drei Kinderkrankenhäusern in Stockholm.

Bei dem oben erwähnten Fall handelte es sich um ein wohlernährtes Brustkind mit deutlichen Symptomen vegetativer Neurose in der Familienanamnese.

Anamnese (Angaben der Mutter): Der Vater, 34 Jahre alt, soll sehr nervös sein, er leidet an Heuschnupfen, bekommt zeitweise nervöse Diarrhöen und Harndrang. Er soll sonst gesund sein. Seine Mutter starb an Magenkrebs, seine Grossmutter litt an schwerem Asthma, sein Vater soll sehr nervös gewesen sein, sein Bruder soll leicht Nesselfieber bekommen haben.

Die Mutter, ein Adoptivkind, kann keine näheren Angaben über Krankheiten in ihrer Verwandtschaft machen. Sie ist 36 Jahre alt, gesund, IV-para, darunter ein Abort im II. Monat 1919. Pat., geboren am 27. V. 1927, war das dritte von 3 Geschwistern. Eine Schwester, 10 Jahre alt, und ein Bruder, 3 Jahre alt, sind gesund. Gewicht bei der Geburt 3780 g, normaler Partus.

Aus besonderen Gründen stand das Kind seit der Geburt unter Observation von Prof. I. JUNDELL und wurde von ihm monatlich untersucht.

14 Tage alt leichtes Intertrigo. Während der drei letzten Lebensmonate leichte exsudative Diathese. War sonst stets gesund. Nie vorher Symptome seitens der Digestionsorgane, nie Zeichen von Rhachitis.

Letzte Untersuchung von Prof. JUNDELL am 25. I. 1928 (9 Tage vor dem Tode), wobei aufgezeichnet wurde: Gewicht 7850 g, Länge 69 cm, Kopfumfang 45 cm, Brustumfang 42,5 cm. Exsudative Diathese mit reichlich trockenen Papeln im Gesicht, kleinere Flecken hier und da auf dem Körper. Haut sonst normal. Turgor und Tonus normal. Keine Zeichen von Rhachitis. Cor o. B.

Das Kind war nach den Angaben der Mutter psychisch gut entwickelt. Es konnte »Pappa« und »Mamma« sagen. Konnte sich selbst im Bett in sitzende Stellung aufrichten. War sehr artig, nicht weinerlich.

Bis zur 15. Lebenswoche hatte das Kind nur Brustmilch bekommen, danach Brustmilch + Kuhmilchmischung, während des letzten Monates $\frac{2}{3}$ Kuhmilch mit Zulage von durchgeschlagenen Gemüsen und Frucht, Gries und etwas Bouillon, aber keine Brustmilch mehr.

Als die Eltern am 27. I. 1928 Abends nach Hause kamen, sah das Kind sehr schlecht aus, war auffällig blass und schlaff, erbrach mehrere Male, schrie nicht. In der Nacht zum 28. wiederholtes Erbrechen. Das Erbrochene sah wie geronnene Milch aus. Mehrere diarrhöische Defäkationen ohne Besonderheiten im Aussehen. Kein Fieber. Pat. hatte seit einigen Tagen einen »schweren Schnupfen« gehabt. Ein dreijähriger Bruder litt gleichzeitig an Erbrechen und Diarrhöen. — Ein am folgenden Tage konsultierter Arzt ordinierte 24 Stunden The mit Sacharin, danach Zulage von 100 g Eiweissmilch täglich.

Während der folgenden Tage kein Erbrechen und keine Diarrhöen. Die Defäkationen waren zwar dünnflüssiger als gewöhnlich, aber Pat. hatte nur einmal täglich Stuhlgang ohne Besonderheiten im Aussehen, bis zum Abend des 30., wo die Mutter merkte, dass der Stuhl sehr dunkel war, er sah aus wie Kindspech. Pat. sah jedoch besser aus und war bedeutend wohler, am 31. sass er im Bett und spielte.

Am Nachmittag desselben Tages (31. I.) schrie Pat. plötzlich auf, erbleichte und sah sehr angegriffen aus. Als die Mutter nachsah, hatte das Kind Stuhlgang gehabt, einen grossen chokoladefarbenen Klumpen, besudelt mit rotem Blut. Etwa ein

Esslöffel reines Blut hatte sich gleichzeitig entleert. Ein hinzugezogener Arzt gab einen Einlauf, wobei eine reichliche Menge Blut herausfloss. Pat. wurde sofort in die chirurgische Abteilung der Heilstätte der Kronprinzessin Lovisa überführt.

Aus dem Krankenblatt: Bei der Aufnahme sehr angegriffen. Blass, aber nicht besonders hochgradig. Temp. $37^{\circ},4$. Bauch ein wenig aufgetrieben, ziemlich weich. Eine Resistenz ist nirgends palpabel. Keine deutliche Empfindlichkeit. Untersuchung per rectum o. B. Bei Darmspülung entleert sich eine geringe Menge Gas. Das Spülwasser ist stark blutig gefärbt. Laparatomie (31. I.) in der Mittellinie unterhalb des Nabels. Coecum und Colon ascendens o. B. Bei Hervorziehen der Flexura sigmoidea löste sich spontan eine Dünndarmsinvagination (nur vom Assistenten beobachtet), und an derselben Stelle, etwa an der Grenze zwischen erstem und zweitem Drittel des Darmes, sah man später teils erweiterte und teils kontrahierte Darmpartien. Durch die Darmwände schimmerte reichlich blutig gefärbter Darminhalt hindurch. Ventrikel, Duodenum, Leber und Gallblase wurden untersucht, ohne dass man Besonderheiten an ihnen fand. Sutura.

Nach der Operation etwa 10 Mal täglich Erbrechen von etwa 30—100 g kaffesatzähnlichem Mageninhalt. Darmspülung zweimal täglich mit immer reichlicherer Blutentleerung. Tod am 2. II. (2 Tage nach der Operation) um 3 Uhr Nachm. unter den Zeichen einer Anämie.

Aus dem Obduktionsprotokoll: Leiche eines gutgewachsenen Knaben mit sehr gutem Fettpolster und kräftiger Muskulatur. Allgemeine Hautfarbe stark blass, die sichtbaren Schleimhäute äusserst bleich. Leichenflecke sind kaum nachweisbar. In der Mittellinie des Bauches verläuft von direkt oberhalb des Nabels auf die Symphyse herab eine suturierte Operationswunde.

In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Peritoneum parietale in der Umgebung des Operationsfeldes blutig imbibierte, sonst aber überall bleich, glatt und glänzend. Die Dünndärme sind grösstenteils ziemlich stark gebläht, schwarzrot verfärbt (offenbar durchscheinender Darminhalt), in ihren unteren Partien bleich und zusammengefallen. Darmserosa überall glatt und glänzend ausser an einzelnen Stellen, wo die Schlingen durch dünne, leicht ablösbare Fibrinbeläge locker mit einander verlötet sind (in Ausstrichen mässige Mengen Leukozyten, aber keine Bakterien). Makroskopisch nirgends Hyperämie in der Serosa. Nirgends Invagination oder sonst irgend ein Darmhindernis nachweisbar. Appendix o. B.

Im Magen einige Esslöffel dickflüssigen, schleimigen, braunschwarzen Inhaltes. In der Magenschleimhaut keine Erosionen

oder Geschwüre. Nach Aufschneiden des Duodenums trifft man an dessen Hinterwand ein quer über den Darm verlaufendes Geschwür, dasselbe ist flach, liegt etwa 1 cm vom Pylorus entfernt, es ist oval, mit einer Länge von etwa 1,5 cm und einer Breite von etwa 1 cm. Seine Kanten sind glatt, nicht unterminiert. Im Geschwürsboden mehrere stecknadelkopfgrosse, rote bis schwarzrote Pünktchen (Gefässe?). Das Geschwür scheint den unmittelbar hinter ihm liegenden Pankreaskopf nicht interessiert zu haben, lässt auch sonst die Umgebung unberührt. Das Duodenum, wie auch grösstenteils der Dünndarm, ist mit grossen Blutkoageln erfüllt. Sonst ist die Schleimhaut des Darmkanales makroskopisch o. B.

Im Bronchialbaum beider Lungen überall reichliche Mengen aspirierten Mageninhaltes. Keine Bronchopneumonien.

Die übrigen Organe zeigen abgesehen von einer schweren Anämie keine Besonderheiten. (Das Nervensystem wurde nicht untersucht.)

Makroskopisch keine Zeichen von Rhachitis.

Mikroskopisch zeigt das Duodenalgeschwür die Charakteristika eines peptischen Geschwüres mit glatten abgerundeten Rändern. Der Geschwürsboden durchsetzt die Muskularis bis zur Subserosa ohne die Umgebung zu infiltrieren. In den Geschwürsrändern vielleicht eine leichte Rundzelleninfiltration. Pathologisch-anatomisch hat das Geschwür also den Charakter eines sogen. akuten Geschwüres. Histologisch keine Tuberkulose oder Lues nachweisbar.

Ulcera im Gastroduodenaltraktus bei Kindern sind zwar keineswegs ein häufiger Obduktionsbefund, sind aber andererseits keine grössere Seltenheit auf dem Obduktionstisch.

So fand SCHMIDT unter einem Sektionsmaterial von 1109 Kindern im ersten Lebensjahre 20 Mal, d. h. bei 1,8 %, *Ulcus duodeni*. Von diesen 20 Kindern befanden sich die meisten im 2.—6. Lebensmonat. Unter einem Material von 2715 Fällen, welches Individuen vom 2. Lebensjahre an aufwärts umfasste, fand er dagegen nur 17 Fälle, d. h. 0,6 %, Duodenalgeschwüre. Jedoch ist man wohl nicht ohne weiteres berechtigt, in derselben Weise wie beim Erwachsenen ein Gleichheitszeichen zwischen diesen Fällen und sonstigen Ulcusfällen zu setzen. Bei SCHMIDT's sämtlichen Fällen scheint es sich nämlich um Säuglinge zu handeln, deren Ernährungszustand stark herabgesetzt war. So zeigten 10 von den Fällen eine

typische Pädatrophie, während andere an schweren eitrigen Entzündungen, Phlegmonen und anderen septischen Prozessen gelitten hatten, die eine schwere Herabsetzung des allgemeinen Ernährungszustandes zur Folge hatten. Gerade bei Pädatrophie trifft man nach vielen Verfassern nicht so selten *Ulcer duodeni*, eine Tatsache, auf die ich später noch zurückkommen werde.

Nach einer Statistik von COLLIN vom Jahre 1874 (zit. nach KUTTNER), die 279 Fälle von *Ulcus duodeni* umfasste, kamen 42 Fälle auf Kinder unter 10 Jahren, darunter 17 im ersten Lebensjahre.

THEILE veröffentlichte 1919 eine Zusammenstellung der bisher in der Literatur angeführten Fälle von Geschwüren im Gastroduodenaltraktus bei Kindern. Seine Zusammenstellung enthielt 244 Fälle, wozu 4 eigene kamen. Nur durch Obduktion oder Operation sichergestellte Fälle wurden mitgezählt. Die obere Altersgrenze wurde auf 16 Jahre gesetzt. Unter diesen Fällen sind offenbar auch hämorrhagische Erosionen (16 Fälle) mitgerechnet.

Von diesen 248 Fällen kamen 138, d. h. mehr als die Hälfte, auf Kinder im ersten Lebensjahre, und 83, d. h. $\frac{1}{3}$, auf Kinder im ersten Lebensmonat.

In 119 Fällen sassen die *Ulcer* im Ventrikel, in 125 Fällen im Duodenum und in 7 Fällen an beiden Stellen gleichzeitig. In 95 Fällen kamen multiple Geschwüre vor.

Der Verf. der vorliegenden Arbeit hat eine Zusammenstellung des Obduktionsmaterials an einigen Kinderkrankenhäusern in Stockholm vorgenommen (Allgem. Kinderkrankenhaus Sept. 1919—Juli 1928; Kronprinzessin Lovisas Pflegeanstalt für kranke Kinder März 1915—Juli 1928 (med. Abt.) und Jan. 1908—Juli 1928 (chir. Abt.); Sachssches Kinderkrankenhaus 1911—Juli 1928), um sich über das Vorkommen von *Ulcer* und hämorrhagischen Erosionen zu unterrichten.

Das Material umfasst 1323 Obduktionen an Kindern im Alter bis zum 13. Lebensjahre. Die Gesamtzahl bearbeiteter Obduktionen betrug etwa 1800, von diesen mussten jedoch etwa 500 weggelassen werden, weil sie keine Aufzeichnung

Fall Nr.	Alter	Geschlecht	Gleichzeit. hämorrhagische Erosionen	Ernährungszustand	Anzahl, Lage u.s.w. der Geschwüre	Blut im Darmkanal
<i>Ulcer</i>						
I	2 Tage	♀		Normal entwickelt. Gew. 3400 g	2 erbsengrosse, 1 cm unterhalb des Pylorus	+
II	2 1/2 Monate	♂		Starke Abmagerung	1 pfennigstückgrosses, 1 cm unterhalb des Pylorus	+
III	2 1/2 Monate	♂		Fettpolster normal, aber schlaff.	2 erbsengrosse, 1 cm unterhalb des Pylorus	ohne Angaben
IV	2 1/2 Monate	♂		Starke Abmagerung	1 hanfkorngrosses, makrosk. kaum sichtbares Schleimhautgeschwür 1 cm unterhalb des Pylorus an der hinteren oberen Wand. ¹	ohne Angaben
V	3 Monate	♂		Mager	1 fast pfennigstückgrosses, 1 cm unterhalb des Pylorus	+
VI	3 Monate	♂		Atrophisch. Hochgradige Abmagerung	1 pfennigstückgrosses unterhalb des Pylorus, die gesamte Schleimhaut durchdringend.	+
VII	7 Monate	♂		Gew. 5560 g	2 ovale, pfennigstückgrosse, an der hinteren Wand, das eine etwa 1/2, das zweite etwa 2 cm unterhalb des Pylorus.	+
VIII	7 Monate	♂	+	Sehr reichliches Fettpolster	2 Geschwüre, direkt unterhalb des Pylorus	+
IX	8 Monate	♂		Gut	1 fast pfennigstückgrosses, 1 cm unterhalb des Pylorus an der hinteren Wand. ²	+
X	1 Jahr 6 Tage	♀	+	Klein. ziemlich gutes Fettpolster ³	1 Geschwür, 14 × 7 mm, quergestellt, 1 cm unterhalb des Pylorus an der hinteren oberen Wand	+

¹ Mikrosk. Einfaches Schleimhautgeschwür. Rundzelleninfiltration des unter dem Geschwür liegenden Teiles der Musc. muc. ² Mikrosk. Ulcus peptic. acut.

³ Rosenkranz stärker als normal. Sonst keine Zeichen von Rhachitis.

Wichtigste path.-anat. Diagnose	Wichtigste klin. Diagnose	Symptome vom Digestionstraktus (soweit angegeben)	Ernährung
<i>duodeni.</i>			
Anaemia universal. grav. + Ulcera Nr. II duod. acut. + content. sanguin. intest.	Melaena	Hämatemesis, Melaena	Brust
Hydrocephalus intern. permagnus + Atrophia cerebri + Ulcus duodeni	Hämorrhagia intermeningealis	Stuhl gewöhnlich hart aber ziemlich regelmässig, dunkelgefärbt. Leichtes Erbrechen im Krankenhaus	Brust
Lues congenita hepatis + Ulcus duodeni simplex	Lues hereditaria + Anaemia	Faeces grüngelb, halbfest, schleimig	Brust 14 Tage, dann Flasche
Bronchopneumoniae paravertebrales + Ulcus pept. ac. duod.	Intoxicatio + Sepsis	Diarrhoe. Stuhl grün, aber wenigstens einmal dunkel. Erbrechen im Krankenhaus	Brust
Tbc miliaris univers. + Meningitis tbc + Ulcus duodeni	Tbc miliaris	Faeces waren dunkelgefärbt. Appetitlosigkeit. Kein Erbrechen früher, zweimal Erbrechen im Krankenhaus	Brust 5 Wochen, dann Flasche
Bronchopneumonia + Bronchitis + Ulcus duodeni	Atrophia + Bronchopneumon. ac.	Viel Erbrechen. Dünne Stühle	Flasche
Bronchitis + Bronchopneumonia + Rhachitis + Ulcera duodeni	Pertussis + Pneumonia ac. + Rhachitis gravis	Bauch weich, nicht druckempfindlich	Brust 4 Monate
Meningitis purul. + Rhachitis + Pleuritis purul. + Ulcus duodeni	Pneumon. ac. dx. + (Septicaemia) + Rhachitis gravis	Bauch gespannt; Faeces hell	6 Monate Brust, dann Flasche
Ulcus rotundum duodeni + Anaemia gravis	Invaginatio jejuni + haemorrhagia intestini	Debut. mit Erbrechen, Diarrhoe. Später Melaena, Hämatemesis	Brust
Bronchitis + Bronchopneumonia + Erosiones hämorrhag. ventr. + Ulcus duodeni	Bronchitis capillaris	Einmaliges leichtes Erbrechen im Krankenhause	Brust

Fall Nr.	Alter	Geschlecht	Gleichzeit. hämorrhagische Erosionen	Ernährungszustand	Anzahl, Lage u.s.w. der Geschwüre	Blut im Darmkanal
XI	2 1/2 Jahre	♀		Starke Abmagerung	1 erbsengrosses an der oberen hinteren Wand, direkt unterhalb des Pylorus	+
XII	3 1/2 Jahre	♀		Ziemlich gut	1 erbsengrosses, direkt unterhalb des Pylorus	—
XIII	5 3/12 Jahre	♂		Mager	1 pfennigstückgrosses an der hinteren Wand, 1 cm unterhalb des Pylorus + 2 erbsengrosse direkt unterhalb des ersteren. ¹	+
XIV	7 1/2 Jahre	♂		Zart. Mager. Gew. 19000 g	4 erbsengrosse, oberflächliche, hämorrhagische Schleimhautgeschwüre im oberen Duodenum	+
<i>Ulcus ven-</i>						
XV	1 Monat + 10 Tage	♀		Mager, klein	Zahlreiche, bis pfennigstückgrosse Geschwüre überall im Ventrikel ohne besondere Bevorzugung der Curvatura minor	+
XVI	5 Monate	♂		Gut	In den nächst der Curv. major belegenen Teilen eine grosse Anzahl bis linsengrosse Geschwüre	+ (Epistaxis)
XVII	7 Monate	♂		Schlechtes Fettpolster	1 stecknadelkopfgrosses Ulcus im Pylorusteil	ohne Angaben
XVIII	1 Jahr (nicht völlig)	♂		Stark reduziertes Fettpolster	In der Curv. minor zahlreiche akute Ulcera von höchstens Stecknadelkopfgrosse	ohne Angaben
<i>Ulcus ventri-</i>						
XIX	2 Monate	♀		Mager	1 in der Cardia, 20 × 12 mm, penetrierend in das perioesophageale Bindegewebe und Diaphragma. — 1 im vorderen oberen Umfang des Duodenums, 7 × 8 mm, periorient. Keine Reaktion seitens der Serosa	+

¹ Mikrosk. Keine Zeichen spezifischer Entzündung.

Wichtigste path.-anat. Diagnose	Wichtigste klin. Diagnose	Symptome vom Digestionstraktus (soweit angegeben)	Ernährung
Miliar-tbc + Meningitis tbc + Ulcus simplex duod.	Meningitis tbc	Erkrankte mit Erbrechen. Danach mehrfaches Erbrechen. Bauch eingefallen, weich.	Pflegekind
Peritonit. diffus. purul. kryptogenet (postenteritica?) + Ulcus duodeni	Empyema pleurae dx. + Septicaemia	Erkrankte 3 Wochen vor dem Tode an Gastro-enteritissymptomen (Erbrechen, Diarrhoe, Fieber). Faeces dünnflüssig, schleimig, übelriechend	Brust
Meningitis tbc + Ulcera duodeni + Tbc miliaris hepatis + Pyelitis ac. purul.	Meningitis tbc	Stuhl träge. Wiederholtes Erbrechen im Krankenhaus	Brust bis 3 Monat
Miliar-tbc + Meningitis tbc basal. acut. + Ulcera duod. ac. non tbc	Meningitis tbc	Vereinzelt Erbrechen. Bauch eingezogen, gespannt.	Pflegekind
<i>triculi.</i>			
Bronchopneumoniae + Ulcera ventric. multipl.	Bronchitis + Bronchopneumon. ac. bilat.	Bauch o. B. Stühle dünnflüssig Zuweilen Erbrechen im Krankenhaus	Brust
Degen. lipomat. myocard. et hepatic. + Ulcera peptic. ac. ventriculi + Anaemia gravis	Septicaemia	Erbrechen schwarzer Massen + schwarze Faeces. (Epistaxis)	Brust
Nephritis hämorrhag. ac. + Ulcus ventriculi	Septicaemia	Erbrechen. Faeces nicht schwarz. Ventrikelinhalt einmal: T. A. 50, freie HCl 10. Ein anderes mal: T. A. 30	Flasche
Tbc miliaris + Meningitis tbc + Rhachitis	Tbc lymphogland. bronchial. + Tbc pulm.	Erbrechen. Stuhl träge	Brust 2 Monate, dann Flasche
<i>culi et duodeni.</i>			
Bronchopneumoniae + Bronchitis + Ulcera cardiae et duodeni cum perforat. duodeni	Septicaemia	Stuhl schwarz, von breiiger Konsistenz (Wismutmedikation?). Erbrechen brauner Massen am Todestage.	Brust 13 Tage, dann Flasche

darüber enthielten, ob Magen und Duodenum untersucht wurden, obwohl dies wahrscheinlich bei den meisten dieser 500 Fälle geschehen ist. Aus diesem Grunde sind die von mir gefundenen Zahlen kein ganz adäquater Ausdruck für das tatsächliche Vorkommen von derartigen Veränderungen. Von diesen 1323 Fällen betrafen 907, d. h. fast 70 %, Kinder im ersten Lebensjahre. Insgesamt fanden sich (der von mir oben beschriebenen Fall mitgerechnet) 14 Fälle von *Ulcus duodeni*, 4 Fälle von *Ulcus ventriculi* und 1 Fall mit *Ulcus ventriculi et duodeni*. Ausserdem kam 1 Fall mit tuberkulösen Ventrikelgeschwüren vor, bei dem gleichzeitig zahlreiche Darmgeschwüre bestanden. Bei 56 Fällen fanden sich hämorrhagische Erosionen verzeichnet, unter diesen bei 2 Fällen gleichzeitig mit *Ulcus duodeni*.

In der folgenden Tabelle sind die Fälle von *Ulcus ventriculi* und *duodeni* in 3 verschiedenen, nach den Altersklassen der Pat. geordneten Gruppen zusammengestellt. Da die Zusammenstellung nur sogen. peptischen Geschwüren gilt, wurde das oben erwähnte tuberkulöse Magengeschwür nicht mitgerechnet. Eine mikroskopische Untersuchung war zwar nur bei 3 Fällen ausgeführt worden, man hat jedoch keinen Anlass zu der Annahme, dass es sich bei irgend einem der mitgezählten Geschwüre um ein spezifisches Geschwür handeln könnte.¹ Die Tabelle lässt natürlich nur begrenzte Schlüsse zu. Wenn es sich z. B. bei den meisten Fällen, insgesamt 14, um Kinder im ersten Lebensjahre handelt, worunter sich 9 in den ersten 6 Lebensmonaten befanden, so darf man nicht vergessen, dass, wie oben erwähnt, die weitaus grösste Anzahl Obduktionen, etwa 70 %, Kinder in eben diesem Alter betraf. Nach dieser Zusammenstellung beträgt die Totalfrequenz von *Ulcera* im Gastroduodenaltraktus bei Kindern (im Alter bis zum 13. Lebensjahre) auf dem Obduktionstisch 1,44 % (19/1323). Die Verteilung auf die verschiedenen Lebensalter hinsichtlich der Total- und Lokalfrequenz geht aus der folgenden Tabelle hervor.

¹ Bei einem Fall (ohne mikroskopische Untersuchung) lag jedoch eine *Lues congenita* vor.

Alter	1. Halbjahr	1. Lebensjahr	2.—13. Lebensjahr
Ulcus ventriculi	0,49 % (3/616)	0,55 % (5/907)	—
Ulcus duodeni .	1,14 % (7/616)	1,10 % (10/907)	1,20 % (5/416)
Totalfrequenz .	1,46 % (9/616)	1,54 % (14/907)	1,20 % (5/416)

(Da der Fall von *Ulcus ventriculi et duodeni* mitgerechnet ist (Fall XIX), ergibt sich eine niedrigere Totalfrequenz als die Gesamtanzahl von *Ulcus duodeni* und *Ulcus ventriculi*.)

Der von mir gefundene Wert für die Frequenz von *Ulcus duodeni* im ersten Lebensjahre, 1,10 %, ist also 0,7 % niedriger als der entsprechende von SCHMIDT gefundene Wert, 1,8 %, während die von mir gefundene Zahl für die Totalfrequenz von *Ulcus* im Gastroduodenaltraktus in diesem Alter, 1,54 %, nicht ganz 0,3 % niedriger ist als SCHMIDT's entsprechender Wert für ausschliesslich *Ulcus duodeni*.

Hinsichtlich des Geschlechts betrafen 13 dieser 19 Fälle Knaben, unter diesen waren die Geschwüre 10 Mal auf das Duodenum und 3 mal auf den Ventrikel lokalisiert. 6 Fälle betrafen Mädchen, unter diesen wurde das Geschwür 4 mal im Duodenum, 1 mal im Ventrikel und einmal je eins im Ventrikel und Duodenum gefunden. In 8 Fällen waren die Kinder ausschliesslich oder hauptsächlich mit Brustmilch ernährt worden.

DIETRICH, der ein Sektionsmaterial von 8534 Individuen aller Altersklassen zusammengestellt hat, fand unter diesen in 134 Fällen *Ulcer* oder *Ulcusnarben* im Ventrikel oder Duodenum. Unter diesen Fällen befanden sich nur 5 Kinder unter 10 Jahren und nur ein Kind im ersten Lebensjahre, nämlich ein 10 Tage altes Mädchen mit einem Duodenalgeschwür. Ich habe jedoch bei DIETRICH keine Angaben über die Verteilung des Materiales auf die verschiedenen Altersperioden finden können.

Während DIETRICH also nur ein äusserst seltenes Vorkommen von *Ulcus* bei Kindern feststellte, so verhielt es sich ganz anders mit den hämorrhagischen Erosionen, indem näm-

lich in DIETRICH's Material fast die Hälfte derselben (46 unter einer Totalanzahl von 95) Kinder unter 10 Jahre betraf und fast $\frac{1}{3}$ (31 Fälle) Kinder unter 1 Jahr. Dieses Verhalten beruht nach DIETRICH darauf, dass das kranke Kind wegen seiner geringeren Widerstandskraft gegen Blutverluste, diesen leichter erliegt als der Erwachsene, welcher den hämorrhagischen Erosionen nicht erliegt. Später kann man diese nicht mehr auffinden, da sie ohne Narbenbildung verheilen.

Wie oben erwähnt, habe ich in meiner Zusammenstellung in 56 Fällen hämorrhagische Erosionen verzeichnet gefunden. Bei einem dieser Fälle sassen die Erosionen im Duodenum. Bei 2 Fällen kamen gleichzeitig Erosionen im Ventrikel und Ulcus im Duodenum vor. Die Obduktionsfrequenz beträgt also in meinem Material 4,23 % (56/1323). Bei 46 dieser Fälle befanden sich die Kinder im ersten Lebensjahre. Die hämorrhagischen Erosionen kamen gleichzeitig mit den verschiedenartigsten anderen Krankheiten vor, ohne irgend eine bestimmte Krankheit bevorzugt zu ziehen. Auf die Geschlechter waren sie ungefähr gleich verteilt (29 Mädchen, 27 Knaben).

Die Lokalisation der Duodenalgeschwüre beim Kinde ist nach THEILE's Angaben in der überwiegenden Anzahl der Fälle die Pars horizontalis, und in nicht ganz $\frac{1}{4}$ der Fälle die Hinterwand. HOLT gibt in seiner Zusammenstellung an, dass die Geschwüre mit Vorliebe an der hinteren Wand der Pars horizontalis superior duodeni sässen. Bei allen meinen 15 Fällen, bei denen Ulcera im Duodenum vorlagen, waren diese auf die Pars horizontalis superior duodeni lokalisiert, und zwar in der Regel $\frac{1}{2}$ — 1 cm unterhalb des Pylorus. Bei 6 Fällen wird ihre Lokalisation an die hintere Wand angegeben, bei 1 an den vorderen oberen Umfang des Duodenums, bei 8 Fällen fehlen nähere Angaben. Bei 6 Fällen bestanden mehrere Geschwüre gleichzeitig im Duodenum.

Über die Lokalisation der von mir zusammengestellten Fällen von Ulcus ventriculi findet sich bei 1 Fall der Curvatura majorteil angegeben, bei 1 Fall der Curvatura minorteil, bei 1 Fall die Cardia und bei 1 Fall der Pylorusteil. Bei 1 Fall schliesslich bestanden überall im Ventrikel zahlreiche Ge-

schwüre. Die Geschwüre waren mit einer einzigen Ausnahme multipel.

Bei 30 (d. h. bei fast $\frac{1}{4}$) der von THEILE zusammengestellten 125 Fälle von Duodenalgeschwüren lag Perforation vor, die entsprechende Zahl für die 119 Ventrikelgeschwüre betrug 35. Bei keinem meiner 19 Fälle bestand Perforation in die Bauchhöhle (bei Fall XIX war das Duodenalgeschwür bei der Obduktion zwar perforiert, die Serosa war jedoch reaktionslos.)

Mehrere Verf. haben darauf hingewiesen, dass die Kinder, bei denen man Ulcera im Gastroduodenaltraktus findet, oft schwere Ernährungsstörungen aufweisen. 10 von SCHMIDT's 20 Fällen von *Ulcus duodeni* bei Säuglingen, waren, wie oben erwähnt, typische Atrophici. Unter 16 Fällen, die unter der Diagnose Pädatrie zur Sektion kamen, fand HELMHOLTZ 8 Fälle von *Ulcus duodeni*. Auch bei einer grossen Anzahl der von THEILE zusammengestellten Fälle lag Pädatrie vor. Was hier das Primäre ist, die Pädatrie oder das *Ulcus*, oder ob beide nur Symptome einer tieferen Schädigung sind, ist natürlich oft schwer zu entscheiden. Wie THEILE und andere hervorgehoben haben, findet man Ulcera oft bei solchen Kindern, die gleichzeitig an anderen schweren Krankheiten leiden, wodurch ihr Ernährungszustand schwer herabgesetzt wird, wie Infektionen verschiedener Art (unspezifische und spezifische), Urämie, schwerere Rhachitis u.s.w. HOLT nimmt an, dass zwei Faktoren für die Entstehung eines *Ulcus* beim Säugling prädisponieren, nämlich erstens eine Herabsetzung der allgemeinen Vitalität und zweitens Ernährungsstörungen.

Auch bei den von mir zusammengestellten *Ulcus*-Fällen handelt es sich meist (bei 11 Fällen) um Kinder mit sehr schlechtem Ernährungszustand (bei einem der Fälle, Nr. VI, bestand eine Atrophie). Bei 5 Fällen war dagegen der Ernährungszustand normal und bei 3 sogar sehr gut. Die Geschwüre sind offenbar bei zahlreichen Fällen als Schlussakt eines dahinterliegenden schweren Leidens zu betrachten, und ihre Bedeutung für den deletären Ausgang ist höchstens eine beschleunigende. So lag bei 6 Fällen eine Meningitis vor, bei

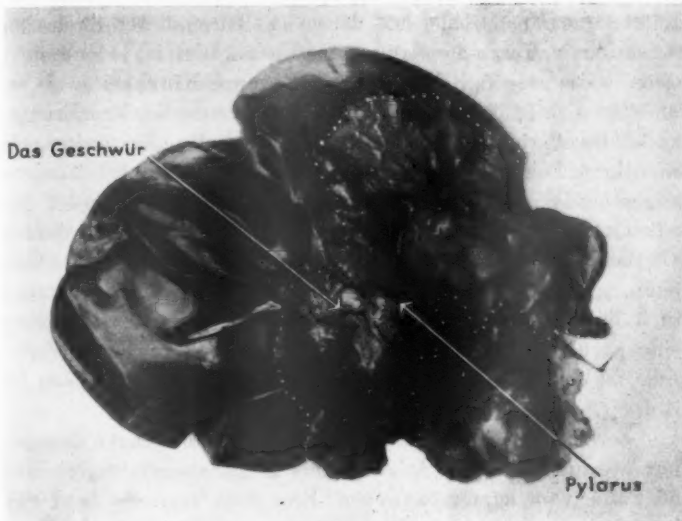
einem eine Lues congenita, bei einem eine Nephritis u.s.w. Bei 3 Fällen bestand eine Rhachitis.

Bei dem oben beschriebenen Fall (Nr. IX in der Tabelle) handelt es sich um ein Kind mit ausgezeichnetem Ernährungszustand, das abgesehen von einer mässigen exsudativen Diathese keinerlei Zeichen anderer durchgemachter Krankheiten aufwies. Die Erkrankung debütierte mit einer bald vorübergehenden akuten Ernährungsstörung mit Erbrechen, Diarrhoe und leichten Intoxikationssymptomen, ein 3-jähriger Bruder litt gleichzeitig an Symptomen einer Gastroenteritis. Ausserdem hatte Pat. einige Tage vor der Erkrankung einen schweren Schnupfen gehabt. Hier hat also eine akute Infektion vorgelegen, und man fragt sich, ob das Geschwür im Zusammenhang mit dieser entstanden sein kann. Das Aussehen des Geschwüres lässt sich gut mit einer solchen Annahme vereinbaren. Experimentelle Untersuchungen haben auch gezeigt, dass ein Ulcus sich sehr schnell bilden kann. So sah WESTPHAL im Kaninchenmagen unter seinen Augen im Laufe einer Stunde bei pharmakologischer Reizung des Vagus Geschwüre entstehen.

Es ist nicht meine Absicht, mich hier mit der schweren und noch immer ungelösten Frage nach der Aetiologie der Magengeschwüre zu befassen. Ich will nur ganz flüchtig die neurogene Theorie berühren, weil allerlei dafür zu sprechen scheint, dass die neurogene Komponente, deren Bedeutung für die Ulcuspäthogenese in der letzten Zeit mehrfach hervorgehoben worden ist, in dem vorliegenden Fall eine gewisse Rolle spielt. Wahrscheinlich ist dies auch bei einem Teil der anderen in der Tabelle aufgenommenen Fälle der Fall, ich werde später noch hierauf zurückkommen.

Nach dieser Theorie, die in v. BERGMANN einen eifrigen Fürsprecher gefunden hat, sollen Ulcera oft in der Weise entstehen, dass durch Reizung des vegetativen Nervensystemes eine spastische Kontraktion und dadurch eine lokale Ischämie der Schleimhaut hervorgerufen wird. Für diesen Vorgang soll es bestimmte Prädispositionsstellen geben (im Magen die *Curvatura minor*). Diese Theorie stützt er auf eine ganze Reihe Tierexperimente, bei denen man nach Vagusreizung (vergl.

WESTPHAL) resp. nach Zerstörung des Ganglion coeliacum Ulcera bekommen hatte. Hauptsächlich stützt er sich aber auf Beobachtungen von SCHIFF, der unter 47 Fällen von Bleivergiftung 14 Mal sichere Magengeschwüre fand. Bei Bleivergiftung wird bekanntlich das vegetative Nervensystem in einen spastischen Reizungszustand versetzt. Von BERGMANN



Die weiss punktierte Linie folgt den Rändern des aufgeschnittenen Magens und Duodenums.

hebt auch hervor, dass man wenigstens bei jüngeren Ulcuspatienten in einer sehr hohen Prozentzahl eine abnorme Reaktion auf pharmakologische Reizung des vegetativen Nervensystemes oder andere Symptome vegetativer Neurose findet.

In dem vorliegenden Fall ist das Vorkommen von Neurose, und zwar ausgesprochener vegetativer Neurose, in der Verwandtschaft des Vaters auffällig. So ist der Vater selbst sehr nervös, er leidet an Heuschnupfen und zeitweise an deutlichen nervösen Darm- und Blasenstörungen. Sein Bruder bekommt

leicht Urtikaria. Sein Grossvater soll sehr nervös gewesen sein, und seine Grossmutter litt an schwerem Asthma.

Bei 6 der von mir zusammengestellten Ulcusfälle liegt eine Meningitis vor (davon 5 tuberkulös). Ausserdem bestand bei einem der übrigen Fälle eine andere schwere zerebrale Affektion (Hydrocephalus internus permagnus). Man fühlt sich versucht, im Anschluss an v. BERGMANN's Theorie die Entstehung des Ulcus bei diesen Fällen mit der zerebralen Affektion in Zusammenhang zu bringen. Dies ist jedoch nicht ohne weiteres möglich, da diese schweren Krankheiten ja an und für sich genügen, die starke Herabsetzung des Ernährungszustandes herbeizuführen, welche von vielen Verfassern als wichtiger Faktor für die Entstehung von Ulcera bei Kindern angesehen wird. Dass andererseits die Herabsetzung des Ernährungszustandes allein in den von mir zusammengestellten 19 Fällen nicht die Entstehung der Ulcera bewirkt haben kann, geht wohl daraus hervor, dass der Ernährungszustand in 5 Fällen normal war und bei 3, unter welchen sich eben eine purulente Meningitis befindet, sogar sehr gut war. *Jedenfalls ist doch das Vorkommen schwerer zerebraler Affektionen bei 7 der 19 Ulcusfälle (also über $\frac{1}{3}$) bemerkenswert.*

Zerebrale Affektionen in eigentlichem Sinne lagen dagegen nur in einer geringen Anzahl der von mir zusammengestellten 56 Fälle von hämorrhagischen Erosionen vor. So fand sich in 4 Fällen eine Meningitis, und zweimal Hämorrhagia intracranialis. Hyperämie oder Oedem in den weichen Hirnhäuten war bei 14 der übrigen 56 Fälle verzeichnet.

Wie bekannt ist die klinische Ulcusdiagnose bei Kindern, besonders im ersten Lebensjahre, sehr schwer, was auch aus der Tatsache hervorgeht, dass sie in den von mir zusammengestellten 19 Fällen kein einziges Mal gestellt worden war. (Bei Fall IX hatte jedoch der remittierende Arzt unter anderen Diagnosen auch die Möglichkeit eines Ulcus duodeni angedeutet.) Bemerkenswert ist jedoch in 2 Fällen die Angabe, dass die Stühle schwarz gefärbt waren (Fall II und V). Bei den Fällen IV und XIX werden ebenfalls schwarze Faeces angegeben, aber die Angaben hierüber sind ziemlich schwebend.

Bei den Fällen I und IX lag sowohl eine Hämatemesis wie auch eine ausgesprochene Melæna vor. Dasselbe gilt auch von Fall XVI, aber da Pat. an Epistaxis litt, sind diese Symptome in diesem Zusammenhang wertlos.

Fall I ist deshalb interessant, weil hier ein Fall von Melæna bei einem Neugeborenen besteht, wo man bei der Obduktion ein Duodenalgeschwür fand. Mehrere Verfasser haben darauf hingewiesen, dass man bei Melæna neonatorum zuweilen Ulcera im Gastroduodenaltraktus findet. v. FRANQUE nimmt an, dass diese Geschwüre auf dem Boden retrograder Embolien von der Nabelvene via Pfortader entstehen. Da es sich bei dem obenerwähnten Fall um eine Zangengeburt handelte, ist es ja im Anschluss an v. BERGMANN's neurogene Theorie, und in Übereinstimmung mit von PREUSCHEN, denkbar, dass die Duodenalgeschwüre durch eine zerebrale Affektion entstanden sind, welche letztere durch ein Trauma bei der Geburt verursacht wurde (das Kranium durfte bei der Obduktion nicht eröffnet werden).

Literatur.

- G. v. BERGMANN: Zur Pathogenese des chronischen Ulcus pepticum. Berl. klin. Woch. Bd. 55, 1918, S. 524 u. 537.
- COLLIN zit. nach Kuttner. Berl. klin. Woch. 1908, S. 2009.
- DIETRICH: Statistische und aetiologische Bemerkungen zum Ulcus pepticum duodeni. Münch. med. Woch. Bd. 59, I, S. 638.
- O. v. FRANQUE: Beitr. z. Geburtshilfe und Gynäkologie. Bd. X, S. 187.
- HELMHOLTZ zit. nach Theile.
- HOLT zit. nach Theile.
- V. PREUSCHEN zit. nach Kauffmann, Spez. path. Anat. VII. u. VIII. Aufl. 1922, S. 522.
- SCHMIDT: Das Ulcus rotundum duodeni im ersten Lebensjahre. Berl. klin. Woch. 1913, S. 593.
- THEILE: Über Geschwürsbildungen des Gastroduodenaltrakts im Kindesalter. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 16, 1919, S. 302 (Literatur).
- WESTPHAL zit. nach Theile.
-

Klinische Versuche über Ersatzmittel für Lebertran bei der Prophylaxe der Rachitis.¹

Von

I. JUNDELL.

Bei der internen Verabreichung von Lebertran an Kindern, besonders an älteren Kindern und an Erwachsenen zeigt es sich ja äusserst oft, wie wünschenswert es wäre, den Tran durch andere medizinischen Mittel ersetzen zu können. Wegen des so schlechten Geschmacks des Lebertranes, zuweilen auch wegen gewisse, durch denselben verursachte Darmstörungen gelingt es nämlich sehr oft nicht, ältere Kinder und besonders erwachsene Leute dazu zu bewegen, gewünschte Mengen Lebertran während längerer Zeit einzunehmen.

Als Ersatzmittel für Lebertran habe ich zuerst an Eidotter gedacht. Zu der gemischten Kost, die seit 1914 in meiner Klinik als Normalnahrung für Säuglinge nach dem 8. Lebensmonate verwendet wird, und auf deren antirachitische Wirkung ich bereits 1919 und 1921 (siehe *Acta paediatrica* Vol. 1, 1921) hingewiesen habe, gehörte auch frischer ungekochter Eidotter. Später (siehe *Acta paediatrica* Vol. 5, 1925 und Vol. 7, 1927) berichtete ich über die Möglichkeit, durch Verabreichung von frischem Eidotter Rachitis vorzubeugen sogar bei debilen Säuglingen, die in dietätischen und anderen Hinsichten rachitischfördernden Verhältnissen ausgesetzt waren. Die Versuche zeigten, dass eine geringe Menge frischer ungekochter Eidotter, täglich verabreicht, im Stande ist, bei solchen Kindern Rachitis vorzubeugen.

Nach den wichtigen Entdeckungen von STENBOCK, A. HESS und ihren Mitarbeitern (1924 und 1925) über die Aktivierung

¹ Untersuchungen in Anschluss an eine Arbeit von I. JUNDELL und J. BILLING, welche später veröffentlicht werden wird.

von verschiedenen Substanzen und besonders auch von Cholesterin durch Ultraviolettbestrahlung lag es nahe bei der Hand zu untersuchen, ob die antirachitischen Eigenschaften des Eigelbs durch Ultraviolettbestrahlung erhöht werden konnten, und es lag auch nahe bei der Hand besonders zu prüfen, ob dem getrockneten Eigelbpulver durch Ultraviolettbestrahlung eine erhöhte antirachitische Kraft mitgeteilt werden könne. Einige wenige (doch kaum beweisende) Versuche in der Richtung sind auch schon veröffentlicht worden, nämlich von BREMER¹ und von ROHR und SCHULTZ². Die genannten Entdeckungen sowie die Fortführung derselben von A. HESS und WINDAUS veranlassten mich, beim Suchen nach Ersatzmittel für Tran auch die antirachitische Wirkung des ultraviolettbestrahlten Cholesterins und Ergosterins zu prüfen. Das letztgenannte Mittel wurde von mir benutzt in Form des von der Firma E. Merck hergestellten Präparates Vigantol (1 %-ige ölige Lösung des durch Ultraviolettbestrahlung aktivierten Ergosterins).

Die Ausprüfung der genannten Substanzen habe ich vorgenommen an einem Material von 5 debilen Zwillingpaaren und ausserdem 6 anderen debilen Kindern. Die Versuche wurden in allen vergleichbaren Hinsichten genau so ausgeführt wie in meinen obenerwähnten zwei früheren Mitteilungen über die Prophylaxe der Rachitis (reichliche Ernährung der Kinder und zwar in grosser Ausdehnung mit Czerny-Kleinschmidts oder einer etwas modifizierten Buttermehlsuppe, Aufenthalt in rotem Licht; wenn es sich um Zwillingpaare handelte, möglichst gleiche Ernährung und Pflege der beiden Zwillinggeschwister; bei Ernährung ausschliesslich mit Buttermehlsuppe tägliche Verabreichung von frischem Citronensaft).

Die Zwillingpaare I und II wurden dazu benutzt um zu sehen, ob und in welcher Menge getrocknetes, unbestrahltes bzw. getrocknetes bestrahltes Eigelbpulver im Stande wäre, Rachitis bei debilen Kindern vorzubeugen. Meine früheren Versuche hatten gezeigt, dass 1, rasch steigend bis zu 3 Theelöffel frischen Eigelbs pro Tag im Stande waren, Rachitis bei

¹ Fortschr. der Medizin 1926. Nr. 3.

² Deutsche med. Wochenschr. 1927. Nr. 30.

solchen Kindern vorzubeugen; dass diese Menge aber so ungefähr die nötige Minimummenge sei. Ich berechnete deshalb jetzt, dass eine Menge getrocknetes Eigelbpulver von einem gestrichenen Theelöffel pro Tag, entsprechend circa 2 Theelöffel von frischem ungetrocknetem Eigelb, sich als eine zu kleine Dosis für die Rachitisprophylaxe bei Frühgeborenen zeigen würde. In der Voraussetzung, dass Quarzlampebestrahlung einen Teil des inaktiven Cholesterins des Eigelbs aktivieren würde, nahm ich an, dass 1 gestrichener Theelöffel bestrahltes Eigelbpulver pro Tag sich dagegen als eine für diese Prophylaxe hinreichende Menge zeigen würde. Der eine Zwilling in den Paaren I und II wurde deshalb mit 1 gestrichenen Theelöffel unbestrahltes Eigelbpulver pro Tag behandelt; der andere bekam dieselbe Menge quarzlampebestrahltes bzw. sonnenbestrahltes Eigelbpulver.

Das Eigelbpulver wurde so hergestellt, dass frischer Eidotter während einiger Tage im Termostaten bei 37° vollständig eingetrocknet und dann zu Pulver verrieben wurde. Um zu grosse Körner zu vermeiden, wurde das Pulver ausserdem durch den aus Verbandgaze hergestellten Deckel einer Büchse geschüttelt. Die Ultraviolettbestrahlung geschah mit Hilfe der Quarzlampe während 2 Stunden bei einem Lampenabstand von 30 cm. bzw. (im Sommer) durch Sonnenbestrahlung während 8 Stunden. Bei der Bestrahlung lag das Pulver in ca. 2 mm dünner Schicht ausgebreitet.

Bei den Zwillingpaaren III und IV prüfte ich in entsprechender Weise die Wirkung von 1 bis 2 Gr. unbestrahltes bzw. quarzlampebestrahltes Cholesterin (Bestrahlung während einer Stunde bei 30 cm. Lampenabstand). Bei dem Zwillingpaare V wurde der eine Zwilling unbehandelt gelassen, während der andere Zwilling mit dem MERCK'schen Präparate Vigantol behandelt wurde.

Die 6 zu diesen Versuchen hörenden debilen Kinder, welche nicht Zwillingsskinder waren oder deren Zwillingsschwester allenfalls nicht zur Beobachtung kamen, und welche in der nachstehenden Kasuistik mit den Ziffern 1—6 bezeichnet sind, wurden alle mit Vigantol prophylaktisch behandelt.

Die Bestimmungen des P-Gehaltes des Blutserums in den nachstehenden Fällen sind von meinem Assistenten Dr. H. SYLVAN ausgeführt worden und zwar mit der von JORPES und MAGNUSSON angegebenen Methode (Acta paed. Vol. 7. Heft. 1—2. 1927). Die P-Mengen sind in mgm pro 100 ccm Serum angegeben.

Das in den untenstehenden Tabellen stehende Zeichen \pm soll so gedeutet werden, dass vielleicht, doch höchst unwahrscheinlich, eine Abweichung vom Normalen Vorlag. \pm bedeutet eine zwar sichere, aber leichte Abweichung von den normalen Verhältnissen.

Erstes Zwillingpaar, ein Knabe Y. F. N. und ein Mädchen I. B. N., geboren den $28/5$ 1927; im Allgemeinen Kinderheime $30/5$ 1927 aufgenommen. Geburtsgewicht von Y. F. N. 1970 Gr., Geburtsgewicht von I. B. N. 2,400 Gr. In der Klinik erhielten die Kinder ausschliesslich Brustmilch bis zum Alter von 1 Monat und 7 Tagen (bis zum $5/7$), dann Allaitement mixte mit Buttermehlsuppe und abnehmenden Brustmilchmengen ca. einen Monat (bis zum $3/7$), später ausschliesslich Buttermehlsuppe bis zum Alter von $7\frac{1}{2}$ Monaten. Dann wurden die Kinder 2 Wochen mit Milchwischungen und Milchsuppe ernährt; später erhielten sie gemische Kost, in welcher doch die Milch gegen Sahne ausgetauscht war. Bei der Aufnahme hatten beide Kinder einen Icterus neonatorum, sonst während des Aufenthaltes in der Klinik nichts bemerkenswerthes.

Von den beiden Kindern erhielt der Knabe Y. F. N. vom ersten Tag der Aufnahme 1 gestrichenen Theelöffel (= 2 Gr.) getrocknetes und feinpulverisiertes, aber sonst unbehandeltes Eigelb; das Mädchen I. B. N. erhielt seit derselben Zeit die gleiche Menge ultraviolettbestrahltes Eigelbpulver.

Tabelle I. Erstes Zwillingpaar.

	Y. F. N., Knabe. Seit dem Alter von 3 Tagen (vom $21/5$ 1927) unbe- strahltes Eigelb- pulver, 1 gestri- chenen Theelöffel pro Tag.	I. B. N., Mädchen. Seit dem Alter von 3 Tagen (vom $21/5$) bestrahltes Eigelbpulver, 1 gestrichenen Thee- löffel pro Tag.
Geboren $28/5$ 1927. Geburtsgewicht . . .	1,970	2,400
Den $30/5$ (bei der Aufnahme). Alter 2 Tage		
Gewicht	1,880	2,170
Craniotabes	0	0
Den $12/7$. Alter $1\frac{1}{2}$ Monate.		
Gewicht	2,750	3,060
P-Gehalt des Blutserums	5,51	5,91

Den ⁹ / ₈ . Alter 2 Monate 10 Tage.		
Gewicht	3,190	3,890
Craniotabes	±	0
Rosenkrantz	0	0
Epiphysanschwellungen	0	0
Röntgen	0	0
Den ⁹ / ₈ . Alter 3 Monate 10 Tage.		
Gewicht	3,810	4,120
Craniotabes	++	+
Rosenkrantz	+	+
Epiphysanschwellungen	±	+
Röntgen	±	±
Den ⁹ / ₁₀ . Alter 4 Monate 10 Tage.		
Gewicht	4,450	4,940
Craniotabes	++	+
Rosenkrantz	+	0
Epiphysanschwellungen	+	+(±)
Röntgen	±(±)	±
P-Gehalt des Blutserum		6,42
Den ⁹ / ₁₁ . Alter 5 Monate 12 Tage.		
Gewicht	5,160	5,680
Craniotabes	++(+++)	+
Rosenkrantz	+	0
Epiphysanschwellungen	+	+(±)
Röntgen	++(++)	±
P-Gehalt des Blutserums (⁹ / ₁₁)	5,46	6,29
Den ²³ / ₁₁ . Alter 6 Monate.		
Gewicht	5,180	6,240
Röntgen	++(+)	
Den ¹² / ₁₂ . Alter 6 1/2 Monate.		
Gewicht	6,090	6,630
Craniotabes	++(+++)	+
Rosenkrantz	++(++)	0
Epiphysanschwellungen	++(++)	±
Röntgen (siehe Fig. Ia und Ib)	++(++)	⁸ / ₁₂ ±
P-Gehalt des Blutserums ¹	¹² / ₁₂ 4,83; ¹⁰ / ₁₂ nicht messbar; ²⁰ / ₁₂ 2,58; ²⁵ / ₁₂ 2,45; ³⁰ / ₁₂ 3,36	⁹ / ₁₂ 5,59

¹ Hinsichtlich der in einigen der notierten Tage so starken Senkung des P-Wertes des Blutserums bei dem Kinde Y. F. N. schrieb ich diese einer ziemlich hochfieberhaften Influenzaaffektion des Kindes zu. Ich hatte schon früher beobachtet, dass Fieberaffektionen den P-Gehalt des Serums senken können (z. B. bei einem der in Acta paed. Vol. VII, Heft. 1—2, 1927, mitgeteilten Fällen), und hatte deshalb meinen Assistenten Dr. H. SYLVAN veranlasst, diese Frage näher zu prüfen. Indessen erschien die Arbeit von Birk und Dick »Die Veränderung der Zusammensetzung des Blutes im Fieber« (Jahrb. f. Kinderheilk März 1928), welche u. a. auch die Einwirkung des Fiebers auf den Blutphosphor behandelt. Dr. SYLVANS Arbeit wurde deshalb unterbrochen.

Am $11/1$ 1928 wurde die Behandlung mit *unbestrahltem* Eigelb bei dem Knaben Y. F. N. ausgesetzt und an dessen Stelle wurde eine Behandlung mit *Quarzlampe* eingeleitet. Das Kind I. B. N. wurde andauernd mit *bestrahltem* Eigelbpulver behandelt.

Den $17/1$ 1928. Alter $7\frac{1}{2}$ Monate.

Gewicht	6,500	7,430
Craniotabes	++	+
Rosenkrantz	+	0
Epiphysanschwellungen	++	+(±)
Röntgen	++	$\frac{11/1}{10/1}0$



Fig. 1a. Y. F. N.



Fig. 1b. I. B. N.

Den $21/2$. Alter $8\frac{1}{4}$ Monate.

Gewicht	6,970	7,640
Craniotabes	+(++)	$\frac{10/2}{21/2} \begin{cases} 0 \\ 0 \\ + \end{cases}$
Rosenkrantz	+	
Epiphysanschwellungen	++	
Röntgen	+(++)	

deutliche

Heilungstendenz

P-Gehalt des Blutserums

$\frac{20/2}{20/2} 4,22$

$\frac{20/2}{20/2} 7,86$

Am $20/2$ wurde die Behandlung des Kindes I. B. N. mit *bestrahltem* Eigelb ausgesetzt.

Den $23/3$. Alter $9\frac{1}{4}$ Monate.

Gewicht	7,700	7,860
Craniotabes	±	0
Rosenkrantz	±	0(±)
Harrison	±	0
Epiphysanschwellungen	+	0(±)

Röntgen	+ stärker aus- gesprochene Heilung	0
P-Gehalt des Blutserums $^{20}/_2$	6,18	6,04
Den $^{24}/_2$ wurde die Quarzlampebehandlung des Kindes Y. F. N. ausgesetzt.		
Den $^{24}/_4$. Alter $10\frac{1}{4}$ Monate.		
Gewicht	8,560	8,650
Craniotabes	0	0
Rosenkrantz	0	0 (+)
Harrison	±	0
Epiphysanschwellungen	±	0 (+)
Röntgen	0	0
P-Gehalt des Blutserums $^{10}/_4$	4,34	

Ergebnis: Bei dem mit *bestrahltem* Eigelbpulver seit dem Alter von 3 Tagen prophylaktisch behandelten Zwillingkind entsteht im Alter von ca. 3 Monaten eine ausgesprochene Craniotabes, die erst im Alter von ca. $7\frac{1}{2}$ Monaten verschwunden ist, ausserdem Rosenkranz und Epiphysanschwellungen, röntgenologisch aber kaum Spuren von rachitischen Veränderungen. Bei dem zu gleicher Zeit mit *unbestrahltem* Eigelbpulver behandelten Zwillingkind entsteht im Alter von 3 Monaten eine stärker ausgesprochene und länger anhaltende Craniotabes; bei ihm auch die anderen klinischen Rachitszeichen stärker ausgesprochen; ausserdem bei ihm auch stark ausgesprochene röntgenologische Rachitisveränderungen.

Die chemische Untersuchung zeigt bei allen Proben einen bedeutend grösseren P-Gehalt des Blutserums bei dem mit *bestrahltem* Eigelbpulver behandelten Kinde als bei dem mit *unbestrahltem* Pulver behandelten Zwillingkinde.

Zweites Zwillingpaar, zwei Mädchen, B. L. G. und G. E. G., geboren den $^{10}/_6$ 1927; im Allgemeinen Kinderheime den $^{18}/_6$ 1927 aufgenommen. Geburtsgewicht von B. L. G. 2,400 Gr., Geburtsgewicht von G. E. G. nicht sicher bekannt, war allenfalls weniger als 3,000 Gr. In der Klinik erhielten die Kinder bis zum Alter von 1 Monat und 6 Tagen ausschliesslich Brustmilch, dann Al-laitement mixte mit Buttermehlsuppe und abnehmenden Mengen Brustmilch bis zum Alter von ca. 2 Monaten (bis zum $^{18}/_8$). Von diesem Tag ab ausschliesslich Buttermehlsuppe. Bei der Aufnahme litten die Kinder an Icterus neonatorum. Sonst nichts bemerkenswertes. Vom $^{3}/_7$, also seit dem Alter von 23 Tagen, erhielt

das Kind B. L. G. einen gestrichenen Theelöffel unbestrahtes Eigelbpulver, seit derselben Zeit erhielt das Kind G. E. G. die gleiche Menge Eigelbpulver, welches anfangs sonnenbestrahlt worden war während 8 Stunden. Nachdem, seit Anfang September sonnenbestrahtes Eigelbpulver nicht mehr vorrätig war, wurde an dessen statt die gleiche Menge quarzlampebestrahtes Eigelbpulver gegeben. Die beiden Zwillinge sahen sich sehr ähnlich aus.

Tabelle II. Zweites Zwillingpaar.

	B. L. G., Mädchen. Seit dem 2/7 1927 (seit dem Alter von 23 Tagen) unbe- strahltes Eigelbpul- ver, 1 gestrichener Theelöffel pro Tag	G. E. G., Mädchen. Seit dem 2/7 (seit dem Alter von 23 Tagen) bestrahltes Eigelbpulver, 1 gestrichener Theelöffel pro Tag
Geboren 10/6 1927. Geburtsgewicht	2,400	< 3,000
Den 18/6 (bei der Aufnahme). Alter 8 Tage.		
Gewicht	2,120	2,280
Craniotabes	0	+
Rosenkrantz	0	0
Epiphysanschwellungen	0	0
Den 10/8. Alter 2 1/4 Monate.		
Gewicht	3,300	3,540
Craniotabes	0	+
Rosenkrantz	0	±
Epiphysanschwellungen	0	0
Röntgen (10/8)	0	0
P-Gehalt des Blutserums (9/8)	7,20	7,97
Den 12/9. Alter 3 Monate.		
Gewicht	3,640	3,950
Craniotabes	±	+
Rosenkrantz	±	0
Epiphysanschwellungen	0	0
Röntgen (10/9)	0	0
Den 12/10. Alter 4 Monate.		
Gewicht	4,280	4,260
Craniotabes	++	++
Rosenkrantz	0	±
Epiphysanschwellungen	0	0
Röntgen	0	0
P-Gehalt des Blutserums (6/10)	6,71	6,14
Den 10/11. Alter 5 Monate.		
Gewicht	4,900	5,460
Craniotabes	++	++
Rosenkrantz	0	0
Epiphysanschwellungen	0	0
Röntgen	0	0
P-Gehalt des Blutserums (6/11)	4,72	7,58

Den $12/12$. Alter 6 Monate.

Gewicht	$(12/12)$ 5,700	6,390
Craniotabes	$+++(++)$	$++(++)$
Rosenkrantz	$\pm (\pm)$	$\pm (\pm)$
Epiphysanschwellungen	\pm	\pm
Röntgen	0	0
P-Gehalt des Blutserums	4,60	5,21

 Den $13/1$. Alter 7 Monate.

Gewicht	6,080	7,200
Craniotabes	$++(+++)$	$++(++)$
Rosenkrantz	\pm	\pm
Epiphysanschwellungen	0	\pm
Röntgen	0 (\pm)	0
P-Gehalt des Blutserums ($11/1$)	3,82 ¹	6,89



Fig. II a. B. L. G.

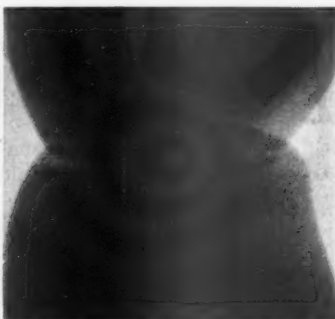


Fig. II b. G. E. G.

 Den $9/2$. Alter 8 Monate.

Gewicht	6,320	7,800
Craniotabes	$++$	$+$
Rosenkrantz	\pm	\pm
Epiphysanschwellungen	\pm	\pm
Röntgen	$\pm (+)$	0
P-Gehalt des Blutserums	$7/2$ 5,45, $22/2$ 5,62	$22/2$ 7,85

 Den $13/1$. Alter 9 Monate.

Gewicht	7,370	8,220
Craniotabes	$++(++)$	0
Rosenkrantz	\pm	0
Epiphysanschwellungen	$\pm (\pm)$	\pm
Röntgen (siehe Fig. II a und II b)	$++(++)$	0

 Den $24/2$. Alter $9\frac{1}{2}$ Monate.

Gewicht	7,730	8,200
Craniotabes	$++(++)$	$+$
Rosenkrantz	$+$	$+$
Epiphysanschwellungen	$+$ (\pm)	$+$

¹ In den Tagen $9/1-10/1$ Fieber, bis zu 38,9. Vergl. Fussnote S. 345.

Röntgen	+(++)	0
P-Gehalt des Blutserums	4,88	5,11
		G. E. G. Ent-
		lassen ²⁴ / ₃
Den ¹⁰ / ₄ . Alter 10 Monate.		
Gewicht	7,670	
Röntgen	+(++)	
Den ²⁶ / ₄ . Alter 10 ¹ / ₂ Monate.		
Gewicht	8,400	
Craniotabes	+	
Rosenkrantz	++	
Epiphysanschwellungen	±	
Röntgen	+(++)	
P-Gehalt des Blutserums	4,82	
Den ¹⁰ / ₅ . Alter 11 Monate.		
Gewicht	8,850	
Röntgen	+(++)	
Den ⁸ / ₅ . Alter 12 Monate.		
Gewicht	9,360	
Craniotabes	+	
Rosenkrantz	++	
Epiphysanschwellungen	0	
Den ¹⁰ / ₇ . (Ein Monat nach der Entlassung des Kindes B. L. G.) Alter 13 Monate.		
Gewicht	9,550	
Craniotabes	+	
Rosenkrantz	±	
Epiphysanschwellungen	0	
Röntgen (deutliche Heilungstendenz) . .	+	

Ergebnis: Dasjenige leicht debile Zwillingkind, welches seit dem Alter von 23 Tagen mit 1 Theelöffel *unbestrahltes* Eigelbpulver behandelt wurde, zeigte im Alter von 3 Monaten eine beginnende Craniotabes, die dann bis zum Alter von 6 Monaten immer zunahm; dann allmähliche Abnahme der Schädelweichheit, doch noch im Alter von 13 Monaten ausgeprägte Craniotabes; ausserdem entwickelte sich bei diesem Kinde eine im 9. Lebensmonate auch röntgenologisch voll ausgeprägte Rachitis. Das Zwillinggeschwister, welches gleichzeitig mit der gleichen Menge *bestrahltes* Eigelb behandelt wurde, zeigte eine Craniotabes, die im Alter von 4 Monaten ihr Maximum erreichte (war zu dieser Zeit ebenso stark wie die des Zwillingkindes), später aber allmählich geringer wurde, so dass der Schädel im Alter von 9 Monaten ganz fest war; bei diesem Kinde aber

sonst klinisch kaum sichere Zeichen von Rachitis und röntgenologisch nie irgendwelche Zeichen dazu.

Seit dem Alter von 5 Monaten war der P.-Gehalt des Blutserums bei dem mit bestrahltem Eigelbpulver behandelten Kinde wesentlich oder höchst wesentlich höher als bei dem mit unbestrahltem Eigelbpulver behandelten.

Drittes Zwillingpaar, zwei Knaben, T. O. L. und L. T. L., geboren $\frac{7}{8}$ 1927; im Allgemeinen Kinderheime $\frac{11}{8}$ 1927 aufgenommen. Geburtsgewicht von T. O. L. 1,950 Gr.; Geburtsgewicht von L. T. L. 2,350 Gr. In der Klinik erhielten die Kinder ausschliesslich Brustmilch während zwei Wochen, dann Allaitement mixte mit Buttermehlsuppe bis zum Alter von 3 Monaten (bis zum $\frac{11}{8}$), später ausschliesslich Buttermilch. Von den beiden Zwillingen erhielt T. O. L. vom Alter von 3 Wochen unbestrahltes Cholesterin, anfänglich 1 Gr. pro Tag, nach 8 Tagen (vom Alter von 1 Monate) $1\frac{1}{2}$ Gr., später (vom Alter von $1\frac{3}{4}$ Monat) 2 Gr. pro Tag. Der andere Zwilling, L. T. L., erhielt entsprechende Mengen Cholesterin, welches während einer Stunde in 30 cm. Abstand mit Quarzlampe bestrahlt worden war. Die beiden Kinder sahen sich sehr ähnlich aus.

Der Zwilling T. O. L. machte Ende März und Anfang April eine akute Bronchopneumonie durch. Am $\frac{20}{8}$ entstanden Einklemmungserscheinungen des bei ihm vorhandenen rechten Inguinalbruches, wegen deren er am selben Tage in die chirurg. Abteilung der Kronprinzessin Louises Kinderpflegeanstalt gebracht wurde. Am $\frac{30}{8}$ wurde er wieder im Allgemeinen Kinderheime aufgenommen.

Tabelle III. Drittes Zwillingpaar.

	T. O. L., Knabe. Seit dem Alter von 3 Wochen (vom $\frac{20}{8}$) mit 1–2 Gr. un- bestrahltes Choleste- rin pro Tag behandelt	L. T. L., Knabe. Seit dem Alter von 3 Wochen (vom $\frac{20}{8}$) mit 1–2 Gr. be- strahltes Choleste- rin pro Tag behandelt
Geboren $\frac{7}{8}$ 1927. Geburtsgewicht	1,950	2,350
Den $\frac{11}{8}$ (bei der Aufnahme). Alter 4 Tage.		
Gewicht	1,820	2,180
Craniotabes	0	0
Den $\frac{23}{4}$. Alter $2\frac{3}{4}$ Monate.		
P-Gehalt des Blutserums	3,50	3,77
Den $\frac{1}{6}$. Alter $3\frac{3}{4}$ Monate.		
P-Gehalt des Blutserums	4,89	4,68
Den $\frac{14}{6}$. Alter $4\frac{1}{4}$ Monate.		
Gewicht	3,250	3,710

Craniotabes	$\pm(\pm)$	$+(++)$
Rosenkrantz	0	0
Epiphysanschwellungen	0	0
Röntgen	0	\pm
Den $^{1/7}$. P-Gehalt des Blutserums	5,71	6,46
Den $^{22/7}$. Alter $5\frac{3}{4}$ Monate.		
Gewicht	4,260	4,390
Röntgen	\pm	\pm
Den $^{8/8}$. P-Gehalt des Blutserums	4,92	6,23



Fig. III a. T. O. L.

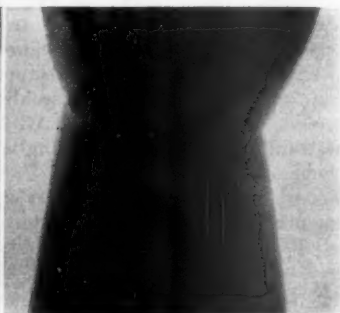


Fig. III b. L. T. L.

Den $^{1/9}$. Alter $6\frac{3}{4}$ Monate.		
Gewicht	4,850	4,840
Craniotabes	$\pm(\pm)$	\pm
Rosenkrantz	\pm	$0(\pm)$
Epiphysanschwellungen	\pm	0
Röntgen	\pm	0
Den $^{1/10}$. Alter $7\frac{3}{4}$ Monate.		
Gewicht	5,540	5,200
Craniotabes	$\pm(\pm)$	\pm
Rosenkrantz	\pm	0
Epiphysanschwellungen	\pm	0
Röntgen (siehe Fig. III a und III b)	\pm	0
P-Gehalt des Blutserums	5,78	6,11
Den $^{2/11}$. Alter $8\frac{3}{4}$ Monate.		
Gewicht	5,730	5,900
Craniotabes	0	\pm
Rosenkrantz	\pm	0
Epiphysanschwellungen	0	0
Röntgen	\pm	0
	Heilungstendenz	
P-Gehalt des Blutserums	4,71	5,20

Ergebnis: Bei dem mit *bestrahltem* Cholesterin seit dem Alter von 3 Wochen behandelten Zwillingkinde ist im Alter von 4 Monaten eine ziemlich stark ausgeprägte Craniotabes vorhanden, welche im Alter von $8\frac{3}{4}$ Monate noch nicht ausgeheilt ist, sonst klinisch kaum sichere Rachitissymptome; röntgenologisch keine sicheren Rachitisveränderungen. Das mit *unbestrahltem* Cholesterin behandelte Kind zeigt eine leichtere Craniotabes, bekommt aber unzweifelhafte, wenn auch leichte röntgenologische Rachitisveränderungen.

Die chemische Blutuntersuchung zeigt einen höheren P-Gehalt des Blutserums bei dem mit bestrahltem Cholesterin behandelten Kinde.

Viertes Zwillingpaar, ein Mädchen W. M. D. und ein Knabe L. V. D., geboren $11\frac{1}{2}$ 1927; im Allgemeinen Kinderheime den $\frac{9}{3}$ 1927 aufgenommen. Geburtsgewicht des Mädchens 1,570 Gr., Geburtsgewicht des Knaben 1,270 Gr. Bei der Aufnahme zeigten beide Kinder einen Icterus neonatorum. Sonst nichts bemerkenswerthes. In der Klinik erhielten die Kinder vom ersten Tag der Aufnahme Allaitement mixte mit doppelt so viel Brustmilch als Buttermehlsuppe in den ersten 14 Tagen. Dann in den folgenden 3 Monaten (bis zum Alter von etwas über 3 Monaten) doppelt so viel Buttermehlsuppe als Brustmilch. Dann Brustmilch und Buttermehlsuppe *ana partes* während ca. 2 Monate (bis zum Alter von 5 Monaten); später während 12 Tage doppelt so viel Buttermehlsuppe als Brustmilch. Später (vom $\frac{25}{7}$) ausschliesslich Buttermehlsuppe bis zum Alter von etwas über 9 Monaten, wonach die Kinder gemischte Kost erhielten.

Mit Ausnahme davon, dass die Kinder einige Mal kurzdauernde Temperaturerhöhung wegen grippeartigen Infektionen hatten, kam während der ganzen Beobachtungszeit bei den Kindern nichts bemerkenswertes vor.

Von den beiden Kindern wurde der Knabe L. V. D. mit bestrahltem Cholesterin behandelt, während das Mädchen W. M. D. mit unbestrahltem Cholesterin behandelt wurde. Die Cholesterinbehandlung fing am $\frac{9}{3}$ an, also als die Kinder ca. einen Monat alt waren. In den ersten 16 Tagen wurde $1\frac{1}{2}$ Gr. bestrahltes bzw. unbestrahltes Cholesterin pro Tag gegeben, später bis zum $\frac{17}{11}$, d. h. bis die Kinder 9 Monate und 5 Tage alt waren, 2 Gr. Cholesterin pro Tag. Am letztgenannten Tage wurde der Versuch unterbrochen.

Tabelle IV. Viertes Zwillingar.

	V. M. D., Mädchen. Unbestrahtes Cholesterin, 1 1/2—2 Gr. pro Tag, seit dem Alter von 1 Monat (seit dem 9/8 1927)	L. V. D., Knabe. Bestrahtes Chole- sterin, 1 1/2—2 Gr. pro Tag, seit dem Alter von 1 Monate (seit dem 9/8 1927)
Geboren 11/8 1927. Geburtsgewicht	1,520	1,270
Den 2/8 (bei der Aufnahme). Alter 20 Tage.		
Gewicht	1,450	1,400
Den 18/8. Alter 3 1/4 Monate.		
Gewicht	2,560	2,000
Craniotabes	+++ (+++++)	±
Rosenkrantz	0	0
Epiphysanschwellungen	0	0

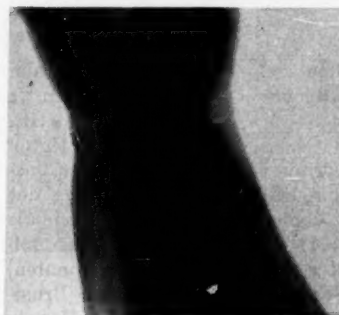


Fig. IV a. V. M. D.

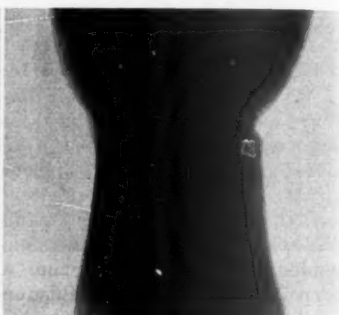


Fig. IV b. L. V. D.

Den 10/8. Alter 4 Monate.		
Gewicht	3,010	2,080
Craniotabes	+++ (+++++)	±
Rosenkrantz	0	0
Epiphysanschwellungen	0	0
Röntgen	± (+)	0
Den 10/8. Alter 5 Monate.		
Gewicht	3,450	2,850
Craniotabes	+++ (+++++)	0 (±)
Rosenkrantz	±	0
Epiphysanschwellungen	±	0
Röntgen	+	0
Den 10/8. Alter 6 Monate.		
Gewicht	3,930	3,400
Craniotabes	+++	0 (±)
Rosenkrantz	+	0
Epiphysanschwellungen	0	0
Röntgen (siehe Fig. IV a und IV b)	+	0
P-Gehalt des Blutsersums	4,98	5,48

Den 10/9. Alter 7 Monate.

Gewicht	4,450	3,860
Craniotabes	+++	0 (±)
Rosenkrantz	+	0
Epiphysanschwellungen	+	0
Röntgen	+	0

Den 12/10. Alter 8 Monate.

Gewicht	4,980	4,350
Craniotabes	++	0 (±)
Rosenkrantz	+	+
Epiphysanschwellungen	±	0 (±)
Röntgen	+	0

leichte Heilungs-
tendenz

P-Gehalt des Blutserums	4,30	6,50
-----------------------------------	------	------

Den 10/11. Alter 9 Monate.

Gewicht	5,530	4,810
Craniotabes	++	0 (±)
Rosenkrantz	+	+
Epiphysanschwellungen	±	0
Röntgen	±	0

Heilung weiter
fortgeschritten

P-Gehalt des Blutserums	4,46	6,40
-----------------------------------	------	------

Ergebnis. Das debile, mit *bestrahltem* Cholesterin seit dem Alter von 1 Monat behandelte Kind zeigt im Alter von ca. 3 Monaten eine leichte Craniotabes, die dann bald (bis auf Spuren) verschwindet. Sonst klinisch keine sicheren Spuren von Rachitis; röntgenologisch gar keine Zeichen von Rachitis. Bei dem zu gleicher Zeit mit *unbestrahltem* Cholesterin behandelten Kinde ist im Alter von ca. 3 Monaten intensivste Craniotabes vorhanden, die noch im Alter von 8 und 9 Monaten stark ausgesprochen ist; bei ihm ausserdem andere wohl ausgeprägte klinischen Rachitisveränderungen, daneben wohl ausgesprochene röntgenologische Rachitisveränderungen.

Die chemische Untersuchung zeigt einen wesentlich oder höchst bedeutend höheren P-Gehalt des Blutserums bei dem mit bestrahlten Cholesterin behandelten Kinde als bei dem mit unbestrahlten Cholesterin behandelten.

Fünftes Zwillingpaar, zwei Mädchen, M. Z. und G. Z., geboren den 20/1 1928; im Allgemeinen Kinderheime an 14/2 1928 aufgenommen. Geburtsgewicht von M. Z. 2,010 Gr., Geburtsgewicht von G. Z. 1,970 Gr.. Über die Ernährung der Kinder vor der Aufnahme liegen keine Angaben vor. Nach der Aufnahme in die Klinik bekamen die Kinder zuerst Allaitement mixte mit Butter-

mehlsuppe bis zum $16/4$ (bis zum Alter von beinahe 3 Monaten), dann anschliesslich Buttermehlsuppe. M. Z. wurde nicht prophylaktisch behandelt, G. Z. wurde prophylaktisch behandelt und zwar mit Vigantol Merck. Während der Zeit $14/2$ — $22/3$ bekam sie 2 Tropfen 3 mal täglich, dann 3 Tropfen 3 mal täglich. Die beiden Kinder sahen sich sehr ähnlich aus.

Tabelle V. Fünftes Zwillingpaar.

	M. Z., Mädchen. Nicht prophylak- tisch behandelt	G. Z., Mädchen. Prophylaktisch seit dem Alter von 24 Tagen (seit dem $14/2$) mit Vigantol be- handelt
Geboren den $30/1$ 1928. Geburtsgewicht..	2,010	1,970
Den $14/2$ (bei der Aufnahme). Alter 24 Tage.		
Gewicht	2,400	2,440
Craniotabes	0	±
Rosenkrantz	0	0
Epiphysanschwellungen	0	0
Den $15/3$. Alter 2 Monate.		
Gewicht	3,080	3,220
Craniotabes	+(++)	+(+++)
Rosenkrantz	0	0
Epiphysanschwellungen	0	0
Den $16/4$. Alter 3 Monate.		
Gewicht	4,450	4,410
Craniotabes	++(+)	++(+)
Rosenkrantz	0	0
Epiphysanschwellungen	0	0
Röntgen	0	0
P-Gehalt des Blutserums $3/5$	7,44	7,54
Den $21/5$. Alter 4 Monate.		
Gewicht	5,540	5,290
Craniotabes	++(+)	++(+)
Rosenkrantz	0	0
Epiphysanschwellungen	0	0
Röntgen	0	0
P-Gehalt des Blutserums $19/5$	4,83	5,59
Den $20/6$. Alter 5 Monate.		
Gewicht	5,870	5,430
Craniotabes	++(+)	++(+)
Rosenkrantz	0	0
Epiphysanschwellungen	0	0
Röntgen	0	0
Den $21/6$. Auf Wunsch der Eltern entlassen.		
Den $7/8$. Der Zwilling G. Z. bis heute mit Vigantol zu Hause behandelt; dann aber Aussetzen des Vigantols.		
Den $29/8$. Alter ca. 8 Monate. Nachunter- suchung.		
Gewicht	7,130	7,010
Craniotabes	±(±)	+
Rosenkrantz	0	0
Epiphysanschwellungen	0	0
Röntgen	0	0

Ergebnis: Von den beiden debilen Zwillingkindern des Paares V zeigte dasjenige, welches nicht prophylaktisch behandelt wurde im Alter von zwei Monaten eine starke Craniotabes, welche noch im Alter von 8 Monaten kaum ausgeheilt war. Bei dem anderen Zwillingsgeschwister, welches seit dem Alter von 24 Tagen mit Vigantol behandelt wurde, entwickelte sich aber ungefähr zur gleichen Zeit eine ebenso starke und sogar etwas länger andauernde Craniotabes.

Bei dem mit Vigantol behandelten Zwillingkinde war der P-Gehalt des Blutserums, als das Kind 4 Monate alt war, wesentlich höher als bei dem unbehandelten Kinde.

Kind 1. S. I. P. (Zwillingkind), geboren den $13/11$ 1927, im Allgemeinen Kinderheime den $19/11$ 1927 aufgenommen. Geburtsgewicht 1,470 Gr. In der Anstalt bis zum Alter von $2\frac{1}{2}$ Monaten ausschliesslich mit Brustmilch ernährt; dann bis zum Alter von 4 Monaten Allaitement mixte mit Buttermehlsuppe, später ausschliesslich Buttermehlsuppe. Seit dem Alter von 1 Monate 5 Tagen (vom $17/12$) erhielt das Kind Vigantol zuerst 2 Tropfen, dann, vom Alter von ca. $2\frac{1}{2}$ Monaten, 3 Tropfen 3 mal täglich.

$17/12$ (Alter ca. 1 Monat). Gewicht 2,050. Alle Suturen und Fontanellen mit mehr weniger weich elastischen Rändern und zumeist mehr weniger offen, doch nirgends sonst bemerkenswerte Weichheit in den Schädelknochen, Röntgen 0.

$17/1$ 1928 (Alter ca. 2 Monate), nach 1 monatlicher Vigantolbehandlung: Gewicht 2,900 Gr., Craniotabes \pm (Weichheit der Suturen, Fontanellen und Knochenränder so wie früher, ausserdem aber beiderseits bedeutende Weichheit des zwischen dem Tub. parietale und der kleinen Fontanelle liegenden Teiles des Parietalknochens), Rosenkrantz 0, Epiphysanschwellung 0, Röntgen 0.

$16/2$ (Alter ca. 3 Monate), nach 2 monatlicher Vigantolbehandlung: Gewicht 3,370 Gr., Craniotabes $+$ (im linken Parietalknochen hinter dem Tuber ein 2-fingerbreiter, $1\frac{1}{2}$ fingerphalanglanger, teilweise knitternder, teilweise ganz weicher Fleck; im rechten Parietalknochen zwischen Tuber und kleiner Fontanelle ein fingerbeergrosser weich-elastischer Fleck); Rosenkrantz 0, Epiphysanschwellungen 0, Röntgen 0. P-Gehalt des Bluteserums 5,51 mgm %.

$15/3$ (Alter ca. 4 Monate), nach 3 monatlicher Vigantolbehandlung: Gewicht 4,060 Gr., Craniotabes $+$ (in beiden Parietalknochen hinter dem Tuber par. je ein gut fingerbreiter, $1\frac{1}{2}$ —2

fingerphalanglanger, knitternder Fleck); Rosenkrantz 0, Epiphysanschwellung 0; Röntgen \pm (leichte Konkavierung der Ulnadiaphyse ohne andere Veränderung). P-Gehalt des Blutserums 5,56 mgm %.

$^{12}/_4$ (Alter 5 Monate), nach 4 monatlicher Vigantolbehandlung: Gewicht 4,250 Gr., Craniotabes \pm (\pm), Rosenkrantz 0, Epiphysanschwellung 0, Röntgen \pm . P-Gehalt des Blutserums 5,57 mgm %.

$^{15}/_5$ (Nachuntersuchung nach der Entlassung am $^{26}/_4$ mit fortgesetzter Vigantolbehandlung und unveränderter Ernährung; Alter 6 Monate), nach 5 monatlicher Vigantolbehandlung: Gewicht 5,050 Gr.; Craniotabes 0 (\pm), Rosenkrantz \pm , Röntgen 0.

Ergebnis: Trotz prophylaktischer Vigantolbehandlung Entwicklung einer deutlich ausgeprägten, wenn auch mässigen Craniotabes, sonst aber keine Zeichen oder höchstens Spuren von Rachitis während der Beobachtungszeit. P-Gehalt des Blutserums immer über dem Normalwert (minimum 5,51 mgm %).

Kind 2. B. M. S., geboren $^{1}/_1$ 1928, im Allgemeinen Kinderheime $^{4}/_1$ aufgenommen. Geburtsgewicht 2,250 Gr. In der Anstalt zuerst ausschliesslich Brustmilch während 4 Wochen, dann Allaitement mixte mit abnehmenden Mengen Brustmilch und Buttermehlsuppe bis zur Entlassung am $^{12}/_5$ 1928 (anfangs 280—300 Brustmilch + 200 Buttermehlsuppe, zuletzt 200 Brustmilch + 400 Buttermehlsuppe). Vigantol seit dem $^{17}/_1$, zuerst 2 Tropfen, einen Monat später 3 Tropfen 3 mal täglich.

$^{10}/_3$ (Alter 2 $^{1}/_2$ Monate), 2 Monate mit Vigantol behandelt: Gewicht 3,410 Gr., Craniotabes 0, Epiphysanschwellungen 0, Rosenkrantz 0.

$^{3}/_4$ (Alter 3 Monate), ca. 2 $^{1}/_2$ Monate mit Vigantol behandelt: Gewicht 3,530 Gr., Craniotabes \pm (Hinter dem rechten Tuber pariet. ein gut fingerbeergrosser, eindruckbarer Fleck), Epiphysanschwellungen 0, Rosenkrantz 0, Röntgen 0.

$^{1}/_5$ (Alter 4 Monate), ca. 3 $^{1}/_2$ Monate mit Vigantol behandelt: Gewicht 3,600 Gr., Craniotabes \pm , Epiphysanschwellungen 0, Rosenkrantz 0 (\pm), P-Gehalt des Blutserums 5,29 mgm %.

Am $^{12}/_5$ wurde das Kind entlassen und wurde ihm $^{2}/_3$ Milch und Vigantol verschrieben. Es wurde zu den nachstehenden Zeiten zur Nachuntersuchung vorgestellt.

$^{1}/_6$ (Alter 5 Monate), ca. 4 $^{1}/_2$ Monate mit Vigantol behandelt: Gewicht 4,610 Gr., Craniotabes \pm , Epiphysanschwellungen 0, Rosenkrantz \pm (\pm). Röntgen 0.

$^{2}/_7$ (Alter 6 Monate), ca. 5 $^{1}/_2$ Monate mit Vigantol behandelt:

Gewicht 5,250 Gr., Craniotabes \pm , Rosenkrantz \pm (\pm), Röntgen 0.

$\frac{1}{3}$ (Alter 7 Monate), ca. 6 $\frac{1}{2}$ Monate mit Vigantol behandelt: Gewicht 5,680 Gr., Craniotabes 0, Rosenkrantz 0, Epiphysanschwellungen \pm .

$\frac{1}{10}$ (Nachtrag bei der Korrektur; Alter 9 Monate), ca. 8 $\frac{1}{2}$ Monate mit Vigantol behandelt: Gewicht 6,090 Gr., Craniotabes 0, Rosenkrantz \pm , Epiphysanschwellungen 0, Röntgen 0.

Ergebnis: Trotz Vigantolbehandlung seit dem Alter von 17 Tagen sehr leichte, aber unzweifelhafte Craniotabes, die im Alter von 3 Monaten nachweisbar, 4 Monate später aber verschwunden war. Keine röntgenologischen Veränderungen, keine Epiphysanschwellungen. Rosenkrantz nicht unzweifelhaft stärker als normal. P-Gehalt des Blutserums (als Craniotabes vorhanden war!) normal.

Kind 3. K. E. H., Zwillingkind, geboren $\frac{25}{1}$ 1928, im Allgemeinen Kinderheime $\frac{26}{1}$ aufgenommen. Geburtsgewicht 1,570 Gr. In der Anstalt zuerst (bis zum Alter von 1 Monat 11 Tagen) mit Brustmilch ernährt, dann Allaitement mixte mit (einer modifizierten) Buttermehlsuppe. Nach anfänglicher guter Zunahme fing das Kind, im Alter von 2 Monaten, an im Gewicht still zu stehen; als es 2 $\frac{1}{2}$ Monate alt war, erkrankte es an einer Bronchitis capillaris. Im Anschluss hieran multiple Abscesse (einer von diesen enthielt Pneumokocken); am $\frac{17}{5}$ Tod an Sepsis.

$\frac{10}{2}$ (Alter 24 Tage): Gewicht 1,790 Gr., Craniotabes 0, Rosenkrantz 0, Epiphysanschwellungen 0.

Seit dem $\frac{19}{2}$ (seit dem Alter von 24 Tagen) wurde das Kind mit Vigantol behandelt, die ersten zwei Wochen 2 Tropfen, später 3 Tropfen 3 mal täglich.

$\frac{10}{3}$ (Alter 1 $\frac{3}{4}$ Monate), nach 1 Monat langer Vigantolbehandlung: Gewicht 2,340 Gr., Craniotabes \pm (linker Parietalknochen zeigt zwischen Tuber und Sut. sagittalis einen gut fingerbeergrossen, weich knitternden, unscharf abgegrenzten Fleck; der rechte Parietalknochen zeigt ebenfalls an der Scheitelhöhe einen ähnlichen, aber etwas grösseren Fleck); Rosenkrantz 0, Epiphysanschwellungen 0.

$\frac{13}{4}$ (Alter 2 Monate 19 Tage), nach 1 $\frac{3}{4}$ Monate langer Vigantolbehandlung: Gewicht 2,430 Gr., Craniotabes \pm ($+$) (die Weichheiten jetzt etwas weniger intensiv und liegen hinten und medial von den Scheitelhöckern, nicht so wie früher gerade an der Scheitelhöhe; die Ausdehnung der Weichheiten aber eher etwas grösser als früher); Rosenkrantz 0, Epiphysanschwellungen 0.

$2\frac{3}{4}$ (Alter 3 Monate), nach $2\frac{1}{4}$ Monate Vigantolbehandlung: Gewicht 2,560 Gr., Craniotabes \pm (die Weichheiten so wie am $1\frac{3}{4}$, nur etwas weniger ausgedehnt), Röntgen 0. P-Gehalt des Blutserums 3,46 mgm %.

$\frac{5}{8}$ (Alter 3 Monate 10 Tage), nach $2\frac{1}{2}$ Monate Vigantolbehandlung: Gewicht 2,300, Craniotabes 0, Rosenkrantz 0, Epiphysanschwellung 0.

Ergebnis: Trotz prophylaktischer Vigantolbehandlung seit dem Alter von 24 Tagen Entwicklung einer deutlichen, wenn auch leichten Craniotabes, die im Alter von 2 Monaten 19 Tagen am stärksten ausgeprägt war, und (bei fortgesetzter Vigantolbehandlung) im Alter von 3 Monaten 10 Tagen wieder verschwunden war. Sonst keine Zeichen von Rachitis während der Beobachtungszeit. P-Gehalt des Blutserums bei der einzigen ausgeführten Bestimmung subnormal (3,46 mgm %); diese Bestimmung wurde indessen am letzten Tage einer 2 wöchentlichen, durch eine Bronchitis capillaris verursachten Fieberperiode ausgeführt, an welche sich dann eine Pneumokokkensepsis anschloss (vergl. Fussnote Seite 345).

Kind 4. I. T. F., geboren $11\frac{1}{2}$ 1928, im Allgemeinen Kinderheime $20\frac{3}{8}$ 1928 aufgenommen. Geburtsgewicht 2,140 Gr. In der Anstalt zuerst (bis zum Alter von 1 Monat) mit Brustmilch ernährt, dann Allaitement mixte mit einer modifizierten Buttermehlsuppe bis zum Tode, welcher an $\frac{6}{4}$ 1928, nach 4-tägiger Krankheitsdauer, an Bronchitis capillaris erfolgte, nachdem das Kind sich früher gut entwickelt hatte. Seit der Aufnahme (seit dem Alter von 9 Tagen) wurde es mit Vigantol behandelt, zuerst 2 Tropfen, dann (vom Alter von 1 Monat) 3 Tropfen 3 mal täglich.

$1\frac{8}{8}$ (Alter $1\frac{1}{4}$ Monate), 1 Monat mit Vigantol behandelt: Gewicht 2,360 Gr., Craniotabes 0 (\pm) (harte Elastizität in beiden Parietalknochen zwischen Tuber und Sut. lambd.), Epiphysanschwellungen 0, Rosenkrantz 0.

$\frac{3}{4}$ (Alter $1\frac{3}{4}$ Monat), $1\frac{1}{2}$ Monat mit Vigantol behandelt: Gewicht 2,820 Gr., Craniotabes $++$ (der grösste Teil des linken Parietalknochens und am rechten Parietalknochen die Partie zwischen Tuber und kleine Fontanelle knitternd).

Ergebnis: Trotz Vigantolbehandlung seit dem Alter von 9 Tagen entwickelte sich eine Craniotabes, die im Alter von $1\frac{1}{4}$ Monat minimal ausgedeutet, im Alter von $1\frac{3}{4}$ Monat

stark ausgeprägt war. Sonst keine klinischen Zeichen von Rachitis während der Beobachtungszeit. Die makro- und mikroskopische Untersuchung der Rippenknorpelenden und Tibiaepiphyse zeigte keine sicheren Zeichen von Rachitis.

Kind 5. I. B. F., geboren den $\frac{2}{1}$ 1928, im Allgemeinen Kinderheime am selben Tag aufgenommen. Geburtsgewicht 1,860 Gr. (bei der Aufnahme 1770 Gr.). In der Anstalt den ersten Monat ausschliesslich bei der Brust ernährt, dann bis zum Alter von $4\frac{3}{4}$ Monaten Allaitement mixte mit Buttermehlsuppe, dann ausschliesslich Buttermehlsuppe bis zur Entlassung am $\frac{2}{6}$. Nach derselben ausschliesslich Milchkischungen. Vom Alter von 2 Wochen Vigantolbehandlung, 2 Tropfen 3 mal täglich während eines Monats, dann 3 Tropfen 3 mal täglich.

$\frac{27}{1}$ (Alter ca. 4 Wochen): Gewicht 2,110 Gr. Die Knochenslamellen des Schädels überall fest, wenn man davon absieht, dass alle Suturen und Fontanellen offen und von mehr weniger weich elastischen Rändern begrenzt sind; Rosenkrantz 0, Epiphysanschwellung 0.

$\frac{18}{3}$ (Alter ca. $2\frac{1}{2}$ Monate), mit Vigantol während 2 Monate behandelt: Gewicht 3,600 Gr. Craniotabes $+(\pm)$ (im linken Parietalknochen hinten unten ein gut fingerbreiter, 2 phalanglanger knitternder Fleck); Rosenkrantz 0, Epiphysanschwellungen 0.

$\frac{2}{4}$ (Alter 3 Monate), ca. $2\frac{1}{2}$ Monate mit Vigantol behandelt: Gewicht 3,680 Gr.; Craniotabes $+(++)$, Rosenkrantz 0, Epiphysanschwellungen 0, Röntgen 0.

$\frac{1}{5}$ (Alter 4 Monate), ca. $3\frac{1}{2}$ Monate mit Vigantol behandelt: Gewicht 4,120 Gr.; Craniotabes $+(++)$, Rosenkrantz 0, Epiphysanschwellung 0, Röntgen 0. P-Gehalt des Blutserums 7,18 mgm %.

$\frac{1}{6}$ (Alter 5 Monate), ca. $4\frac{1}{2}$ Monate mit Vigantol behandelt: Gewicht 4,960 Gr.; Craniotabes $+++$, Rosenkrantz 0, Epiphysanschwellung 0, Röntgen 0.

$\frac{2}{7}$ (Alter 6 Monate) (1 Monat nach der am $\frac{2}{6}$ erfolgten Entlassung, welche die Vigantolbehandlung nicht unterbrach), $5\frac{1}{2}$ Monate mit Vigantol behandelt: Gewicht 5,520 Gr., Craniotabes $+++$, Rosenkrantz 0, Epiphysanschwellungen 0, Röntgen 0.

$\frac{31}{7}$ (Alter 7 Monate), ca. $6\frac{1}{2}$ Monate mit Vigantol behandelt: Craniotabes $+$, Rosenkrantz 0, Epiphysanschwellung 0, Röntgen 0.

$\frac{3}{9}$ (Alter 8 Monate), $7\frac{1}{2}$ Monate mit Vigantol behandelt: Craniotabes $+(\pm)$, Rosenkrantz 0, Epiphysanschwellungen 0, Röntgen 0.

Ergebnis: Trotz Vigantolbehandlung seit dem Alter von 2 Wochen entwickelte sich eine Craniotabes, die im Alter von $2\frac{1}{2}$ Monaten leicht, aber deutlich war, später zunahm und im Alter von 8 Monaten noch nicht ganz ausgeheilt war. Sonst weder klinisch noch röntgenologisch irgendwelche Spuren von Rachitis. Als die Craniotabes stark entwickelt war und sich noch im Fortschreiten befand, war der P-Gehalt des Blutserums auffallend hoch (7,18 mgm %).

Kind 6. I. E. S., Zwillingkind, geboren den $\frac{1}{5}$ 1928, im Allgemeinen Kinderheime den $\frac{10}{5}$ 1928 aufgenommen. Geburtsgewicht 1,720 Gr. Gewicht bei der Aufnahme 1,630 Gr. In der Anstalt bis zum Alter von beinahe 3 Monaten (bis zum $\frac{23}{7}$) ausschliesslich mit Brustmilch ernährt, dann bis zur Entlassung (am $\frac{7}{8}$) Allaitement mixte mit Halbmilch. Vom Alter von 1 Monat (von $\frac{1}{6}$) Vigantolbehandlung, 3 Tropfen 3 mal täglich.

$\frac{12}{5}$ (Alter 12 Tage): Die Knochenlamellen des Schädels überall fest, wenn man davon absieht, dass die wichtigsten Fontanellen und die meisten Suturen mehr weniger offen und von etwas elastischen Rändern begrenzt sind.

$\frac{15}{6}$ (Alter $1\frac{1}{2}$ Monat), nach Behandlung mit Vigantol während eines halben Monats: Gewicht 2,310 Gr. Craniotabes \pm (linker parietalknochen eindruckbar in den Teilen zwischen Tuber und Sutura sagittalis und zwischen Tuber und der kleinen Fontanelle; rechter Parietalknochen fest); Rosenkrantz 0, Epiphysanschwellungen 0.

$\frac{4}{8}$ (Alter 3 Monate), nach Behandlung mit Vigantol während 2 Monate: Gewicht 3,490 Gr. Craniotabes \pm (im linken Parietalknochen längs der Sutura lambd. eine fingerphalanglange und fingerphalangbreite weiche Partie); Rosenkrantz 0, Epiphysanschwellungen 0, Röntgen 0. Phosphorgehalt des Blutserums 6,24 mgm %.

Ergebnis. Im 2. und 3. Lebensmonate ist eine leichte Craniotabes vorhanden trotz Behandlung mit Vigantol seit dem Alter von einem Monat und trotz Vorhandenseins eines hohen Phosphorgehalts im Blutserum.

Zusammenfassung.

Klinische, röntgenologische und blutchemische Untersuchungen an insgesamt 5 debilen Zwillingpaaren und 6 andern debilen Kindern ergaben folgendes.

Ein gestrichener Theelöffel = 2 Gr. ultraviolettbestrahltes Eigelbpulver pro Tag schützt debile Kinder gegen Rachitis, hat also wenigstens denselben Effekt wie 3 Theelöffel frischen Eigelbs (diese letztere Menge frischen Eigelbs dürfte nämlich nach meinen früheren Untersuchungen ungefähr die kleinste Menge sein, die genügt, um debile Kinder gegen Rachitis zu schützen); 1 gestrichener Theelöffel unbestrahltes Eigelbpulver pro Tag ist hierfür zu wenig.

(Es ist wohl wahrscheinlich, dass eine besser ausgeprüfte Bestrahlungstechnik die für die Rachitisprophylaxe nötige Minimummenge bestrahlten Eigelbpulvers herabdrücken kann.)

1—2 Gr. ultraviolettbestrahltes Cholesterin pro Tag schützt debile Kinder gegen Rachitis; dieselbe Menge unbestrahltes Cholesterin ist unwirksam.

Vigantol (Merck; 1 % ölige Lösung des aktivierten Ergosterins) in Mengen von 6, steigend bis zu 9 Tropfen pro Tag, schützt debile Kinder gegen Rachitis.

In Übereinstimmung mit meinen früheren Ergebnissen hat es sich auch bei dieser Untersuchung gezeigt, dass debile Kinder, die mit einem der soeben genannten antirachitisch wirksamen Mittel seit den ersten Lebenstagen bzw. Lebenswochen behandelt worden sind, in der Regel eine mehr weniger ausgesprochene Craniotabes erwerben. In den meisten Fällen (das Entgegengesetzte *kann* auch vorkommen) war doch bei dem prophylaktisch behandelten Zwillingkinde die Craniotabes leichter und sie heilte schneller aus als bei dem Zwillinggeschwister-Kontrollkinde. Da aber sonst weder die klinische, noch die röntgenologische oder blutchemische Untersuchung es gestattete, bei den prophylaktisch behandelten Kindern die Diagnose Rachitis zu stellen, so spricht dies dafür, dass es eine Craniotabes giebt (eine »physiologische« Craniotabes), die von der Rachitis unabhängig ist. Andere, über eine lange Zeit von mir fortgeführte Untersuchungen an einem grossen, aber noch nicht zusammengestellten Material gestatten denselben Schluss.

FROM THE INFANTS' DEPARTMENT (N. MALMBERG M.D.) OF »ALL-
MÄNNA BARNBÖRDSHUSET», STOCKHOLM, AND THE ANATOMICAL
INSTITUTION, UPPSALA (PROFESSOR E. AGDUHR).

Some histological organic changes after cod-liver oil medication.

By

NILS MALMBERG.

The fact of cod-liver oil having now been proved to possess, thanks to its A and D vitamine content, a specific effect — previously disputed — has had as a result that it has become more extensively employed as a therapeutic means than was formerly the case. In pediatric practice it is, as we all know, chiefly in the prophylaxis and treatment of rickets, in spasmophilia and tuberculous infections that cod-liver oil is being used as a therapeutic agent; but besides this it is extremely often ordered either as an oil or in emulsions to children presenting indefinite signs of impaired health, such as loss of appetite, fatigue, pallor etc.

Regarding dosage this would seem, particularly in infants, to vary fairly considerably in different places; the most usual dose seems to be one tea-spoonful 2—3 times a day, i.e. about 10—15 c.c. per day, but judging from the literature doses seem to vary even from $\frac{1}{2}$ to 5 tea-spoonfuls pure oil per day. Even with the ordinary doses of 10—15 c.c. pure oil per day there would seem to be certain reasons for assuming that this supply, whether it is a question of prophylaxis or treatment of rickets, is at the upper margin and often in considerable excess of what is required. As far as I am aware, no investigation of infants with the object of trying to determine the optimum dose, i.e. the smallest amount of first-rate cod-liver oil capable of protecting or curing rickets, has as yet been

done. The practical execution of such an investigation is obviously associated with great difficulties, as one must evidently pay regard to considerable variations in the individual predisposition to rickets and attention be paid to conditions of home surroundings and other factors bearing on treatment, to seasonal variations etc. Furthermore, one must naturally work with a carefully standardised cod-liver oil.

The fact of the general public having widened its knowledge of the specific effect of cod-liver oil against rickets has also caused the children of early infancy to be frequently given cod-liver oil, without the agency or control of the doctor, in exceedingly varying and often too large quantities, both as regards the daily dose as well as the duration of administration. Not infrequently cases are met with where the administration of the oil is based on the idea that: the larger the dose and the longer it is taken, the better for the child.

Experience gained in the course of many years, however, has failed to show any drawbacks or bye-effects, either of more general occurrence or of more obvious nature, even in the administration of high and prolonged doses of cod-liver oil in children. Apart from occasional difficulties for the children to take the oil on account of its unpleasant smell and taste, vomiting and sometimes a tendency to dyspeptic motions would seem to be the only unwelcome bye-effects that the practitioner now and then meets with. MELLANBY¹ stated in 1924, however, that on administering larger doses to adults he had observed »tachycardia and cardiac discomfort».

With reference to the conditions dealt with above, in particular the unnecessarily large doses of cod-liver oil frequently given, the investigations published in recent years by AGDUHR² deserve the greatest attention. As we all know AGDUHR has found that on administering cod-liver oil to different experimental animals (mouse, rat, rabbit, cat, dog, calf, and swine) even in doses per kg. body weight corresponding to

¹ Cit. AGDUHR, *Acta Pædiatrica*, vol. V. 1926. The changes in the heart through the presence of cod-liver oil in the food.

² AGDUHR, I. c., *Acta Pædiatrica*, vol. VI, 1926 and VII, 1928.

or even less than those not seldom given to children, toxic effects sometimes of very marked degree have after a certain length of time become evident in different organs and tissues, particularly the heart, liver, adrenals and in the blood but also other organs. The lesions arisen have consisted in atrophic and degenerative cell changes, even to the point of necrosis, changes in the cellular blood composition, the appearance of subcutaneous oedema in the experimental animal etc. Injurious bye-effects in experimental animals after administration of cod-liver oil have also been observed in Japan by SUZUKI independently of AGDUHR's first communication on the subject in 1925.

No investigations have hitherto been published as to the possible existence of similar toxic bye-effects after cod-liver oil medication in man but have, according to a statement by AGDUHR, been initiated. During the passed year (1927), however, AGDUHR's investigations led me to take a particular interest in a case, in which the course of illness in a debilitated child treated with cod-liver oil seemed to me noteworthy. During the present year I have had still another case under investigation, where circumstances permitted a marked overdosage being made.¹

Before passing over to a more detailed account of these two cases I would like to take this opportunity of expressing my sincere thanks to Professor E. AGDUHR for permitting me in carrying out the histological examination to make use of the technical facilities at his institution as also for his personal interest shown in my work.

Case I. Girl infant weighing 845 grm. was admitted immediately after delivery to the department for premature children

¹ Both these cases were briefly referred to by AGDUHR at the Veterinary Meeting in Oslo in July 1928 in his paper: "Overdosage of cod-liver oil and its effect on the organism". At this time one had only the result of a preliminary examination of the histological preparations. The statement then submitted that there were only insignificant changes in the cardiac musculature does not tally with true facts as evidenced by detailed examinations subsequently carried out. [The result of these will be found under the following case II.]

at Allmänna Barnbördshuset. Beyond signs of marked debility examination of the child revealed nothing particularly noteworthy. It was given expressed breast-milk in increasing quantities and on the 6th day it was ordered half a tea-spoonful of cod-liver oil daily which, however, caused vomiting. The oil was then stopped after which the vomiting immediately ceased. At the age of three weeks the child, then weighing 1,100 grm., was given cod-liver oil in doses of $\frac{1}{2}$ tea-spoonful twice daily, i.e. 5 c.c.; from the age of about six weeks with a body weight of 1,590 grm. one tea-spoonful cod-liver oil twice daily, thus 10 c.c. This dosage was then maintained till the death of the child which took place at the age of 4 months. Apart from small additional quantities of butter gruel for brief periods the child was given exclusively expressed breast-milk. In addition she was given daily from the age of two months, some fresh lemon or orange juice. —

The child increased in weight by 440 grm. during the first month, by 535 grm. during the second month and by 545 grm. during the third month. During the first week of the fourth month the weight which had previously shown regular increase came practically to a standstill, remaining so until death. The caloric supply during this period was about 195 calories per kg. body weight. One could find no obvious reason for this altered weight curve during the last three weeks, such as vomiting, dyspeptic stools or any symptoms of infection. During this time patient was pale; haemoglobin being 50 per cent (SAHLI). During the last months there was oedema in the lower limbs and external genitalia. Without the presence of any obvious or acute symptoms the general condition of the child became more and more aggravated and death took place when the child was four months old; the body weight was then 2,540 grm.

Post-mortem findings: Pneumonia acuta, hyperplasia lienis and rachitis (craniotabes plus internal rickets rosary).

In consideration of the so inexplicable decline in health during the last three weeks and also in view of the results of AGDUHR's investigations I decided to keep the heart for histological examination. Reckoned in kilogram body weight this child had for a relatively long time (quite three months) been having cod-liver oil in doses as large as minimum about 4 and maximum about 6.3 c.c. per kilogram per day. In spite of this the child nevertheless showed signs of rickets. At least for children with an exceptionally low initial weight this case would seem to demonstrate the difficulty of always obtaining, in spite of early prophylaxis against rickets, the desirable protection against the disease in question.

The histological examination of the heart, fixed in 5 per cent formalin, included the walls of all the cardiac rooms and gave the following result.

Sections from the left auricular appendix. Much hypertrophy of epi- as well as endocardium. Here and there the myocardium has been replaced by connective tissue; the result of this is that in certain places only small rests of muscle cells are seen driven into a loose connective tissue. Occasionally the cardiac wall is entirely made up of connective tissue which thus perforates the cardiac muscle (see figs. 1, 2, 3). In other places the myocardium is seen to be invaded by bundles of connective tissue of fairly considerable size without being entirely perforated by them. — In the myocardium can be seen, besides normal muscle cells with striation and cell nuclei of ordinary appearance, atrophic muscle cells with inhibited striation and addition of nuclei, cells with signs of more or less advanced sarcolysis, vacuolar degeneration and nuclear pycnosis. — In numerous places the musculature is seen to be forced apart by oedema (spaces filled up with albumin and slender thread-like formations, connecting the forcibly separated muscle bundles). Plenty of pigmentary degeneration.

Sections from the outer wall of the left ventricle (upper part). The slides show a markedly oedematous forced disruption of the muscular bundles (see figs. 4 and 5). In widespread areas striation is lacking. Exceedingly well marked vacuolar degeneration and nuclear pycnosis. These are in the preponderance; here and there, however, there are layers of muscle cells with normal protoplasm and nuclear structure.

Sections from the outer wall of the left ventricle (middle). The histological slides show largely muscle cells with normal protoplasm. Here and there, however, one finds muscle cells (solitary or in bundles) with marked atrophy or disintegration of the protoplasm and with markedly pycnotic nuclei. In some cases the disintegration of the protoplasm may be so marked that the pycnotic nuclei appear to be lying free or only surrounded by fragments of sarcoplasm. Off and on one may find muscle cells with normal sarcoplasmic structure but with markedly pycnotic nuclei. Here and there signs of a commencing pigment degeneration.

Sections from the right auricle. Alternating with areas of musculature showing striation with normal cell-shape and with nuclei of ordinary appearance, one finds either large areas or more solitary groups of cells with no striation, the cells being atrophic with markedly pycnotic nuclei. By the muscle cells

being reduced in size these parts come to have a loose, oedematous appearance.

Sections from the outer wall of the right ventricle. Here, too, one finds in several places greatly altered muscle cells, evident by atrophy and nuclear pycnosis. Not infrequently one finds the cells so markedly altered that only traces of the sarcoplasm are visible and the nuclear chromatin matted together into an irregular shaped small lump situated in a vacuole-like ovoid formation, which with its thin outside boundary appears to be made up of remains of the original muscle nucleus. — Frequent signs of additional nuclei; even up to six of them, pycnotic in character, can be observed lying close to one another.

From the aforesaid it is evident that the histological examination of the heart has shown widespread and considerable changes of regressive nature in the cardiac muscle. — Thus one found atrophy and different forms of degeneration even to the point of necrosis of the muscular cells as well as oedema and secondary connective tissue proliferation. On the other hand, there was nowhere found any signs of acute or chronic inflammation. The changes agree in a striking manner with those experimentally produced by AGDURR in animals after administration of cod-liver oil. — For the sake of checking the results I have examined the cardiac muscle of premature children with an initial weight of 1,100—1,200 grm., succumbed during the first week of life. No changes of the above mentioned kind, however, could be found in these cases. As there is no demonstrable cause in the case under review of any toxic or infectious nature and the feeding of the child must be considered having been fully satisfactory, one would seem justified in considering the tissue changes present as having been occasioned by the cod-liver oil given to the child in the course of quite three months.

Moreover, as a matter of exceedingly great interest in the clinical course of the case and supporting the assumption of the cod-liver oil being the cause of the pathological changes in the heart, is the way the weight came to a standstill during the last three weeks. In fact it was really a question here of the weight being reduced, as during the same period of time

there was a fairly considerable amount of oedema, in spite of which the weight-curve kept to about the same level. A very typical effect of cod-liver oil in AGDUHR's series of investigations is just this that after the cod-liver oil having been administered for some definite length of time the weight-curve ceases to rise, reduction in weight instead taking place until the animals die. Moreover, it was found by AGDUHR that oedema (also subcutaneous) in his experimental animals was a characteristic lesion after cod liver oil.

Case II. Girl infant with an initial weight of 1,400 gm. Was admitted immediately after delivery to the premature children's department at Allmänna Barnbördshuset. Besides the usual signs of prematurity the child had a spina bifida cystica, the size of half-a-tangerin in the lumbo-sacral region. There was almost complete paralysis in both lower limbs. Steady flow of urine from the urethral opening. — As the child was in a hopeless condition, it was given cod-liver oil in large doses with the object of finding out, post-mortem, whether any bye-effects of the oil could be traced to the organs on histological examination. — On the second day of life the child was thus given 15 c.c. cod-liver oil and from the 4th day onwards 20 c.c. which one was able to administer without any greater difficulty. Stools were all the time of ordinary appearance and frequency. On macroscopic inspection of them there were no signs of poor absorption of the oil. — After supervening infection of the cyst and signs of meningitis for the two last days death took place, the child having then lived for 16 days.

The child had been exclusively fed on expressed breast-milk. The weight had practically kept stationary from birth. — This child was thus given, for short of two weeks, 20 cc. cod-liver oil, i.e. about 14 cc. per kg. body weight daily.

Post-mortem examination was performed a few hours after death. Beyond signs of meningitis with a slightly turbid cerebrospinal fluid in increased quantities the internal organs showed macroscopically nothing out of the ordinary. The organs or portions of them were hardened in equal parts of concentrated solutions of formalin and sublimate.

Histological examination.

Heart: In sections from different parts of the cardiac walls one found among muscular bundles of fully normal appearance

unstriated areas of lighter colour or almost entirely colourless. The changes consist of simple atrophy, addition of nuclei, sarcolysis and vacuolar degeneration (see figs. 6, 7 and 9). There are either rounded vacuoles of larger or smaller size or remains of the sarcolemma without any trace of or only indications of sarco-plasm. In these areas there were more or less marked pycnotic nuclei; yet, marked pycnosis is not so usual here as in case I.

Beneath the endocardium degenerated musculature is in several places replaced by rather a great amount of loose connective tissue over fairly large areas (see figs. 7, 8 and 11). In this loose connective tissue there are muscle cells in the process of degeneration, partly isolated, partly clearly connected with adjacent normal or relatively normal muscle cells. — Here and there signs of so-called hyalinoid degeneration over fairly large areas. Most cells in the conduction tissue show markedly pycnotic nuclei. Some of the cells are also in the process of vacuolar degeneration (see fig. 10).

Lungs: In the alveoli there are numerous, mostly large mononuclear phagocytic cells, extensively vacuolated.

Thyroid gland: normal.

Thymus: Remarkably great number of HASSAL's bodies. (The gland was not weighed but did not appear to be smaller than generally found in new-born debilitated children.)

Stomach, small intestine, appendix and colon: normal.

Pancreas, spleen, kidneys and suprarenal glands: normal.

Liver (see fig. 12): Telangiectatic vessels, holding plenty of blood, are seen between the partly greatly atrophic liver-cells. In sections from various parts of the organ one finds an appearance of very similar nature partly made up of cells of lighter colour provided with a large nucleus relatively poor in chromatin and mainly lying in the central part of the lobuli, partly cells of a different nature, mainly present in the peripheral parts of the lobules; more solitary cells, however, may also be found centrally. The latter cells are of smaller size with a protoplasm picking up the stain more homogeneously and with small nuclei rich in chromatin. In cells of this nature one often finds masses of vacuoles which may be so numerous as to occupy the whole cell body; in other cases, again, the cells are markedly atrophic with more or less strongly pycnotic or entirely disintegrating nuclei. Occasionally it is only possible to distinguish an indication of some nuclear remains in markedly atrophic cells. In sections stained with Sudan no increase of fat can be observed.

In this last case, therefore, the child was given considerable overdoses of cod-liver oil, whereas the administration was of short duration. — An abundant supply of cod-liver oil need not of course be followed by a particularly great absorption, as this may be nullified or rendered less potent through vomiting or increased peristalsis. As has already been earlier emphasized, however, there would seem no reason in this case for reckoning with an absorption hindered by augmented peristalsis. On the contrary, there are reasons for assuming that the abundant supply of cod-liver oil, about 14 c.c. per kg. body weight, has been followed by an increased absorption. (As shown by experiments with different species of animals, however, (AGDUHR and STENSTRÖM) this resorption does not increase in direct proportion to the amount taken.) Despite the short duration of the oil medication all those retrogressive, atrophic and degenerative changes were found, even if not so well marked, as demonstrated in case I. — The liver shows signs of marked stasis in addition to diffusely spread, fairly extensive atrophic and degenerative cell changes. — With regard to other organs these were found to be either normal or the seat of insignificant or to their nature indefinite changes.

When concerned here with the question as to the cause of the above described changes in heart and liver, it may be emphasized at the outset the complete absence even in this case of any sign of inflammation. The terminal meningitis of short duration may be conceived as causing certain degenerative changes in the cells. As definite evidence against such a causal connection we have the occasionally markedly atrophic changes and the disintegration of the cardiac musculature with secondary replacement of connective tissue. Such changes are scarcely likely to arise in the course of the short period of time of 1–2 days, during which signs of infection were present. There is as little reason in case I to assume that the pneumonia found post-mortem and undoubtedly of terminal character might have brought about the tissue lesions. — The nature of the changes found in this case (II) as well as the absence of other etiological factors definitely indicate that the



Fig. 1. Case I. Section from the left auricular appendix. Shows perforating connective tissue transformation. — Magnified: 51:1.



Fig. 2. Case I. Magnification of the area bounded by the line a, fig. 1, showing the connective tissue passing through the whole of the cardiac wall. — Magnified: 155: 1.

N. Malmberg.



Fig. 3. Case I. Section from the left auricular appendix. At *a* perforating connective tissue. At *b* large area of non-perforating connective tissue transformation. — Magnified: 86:1.

N. Malmberg.



Fig. 4. Case I. Section from the outer wall of the left ventricle. Intercellular oedema, atrophic and degenerating muscle cells. — Magnified: 500: 1.

N. Malmberg.

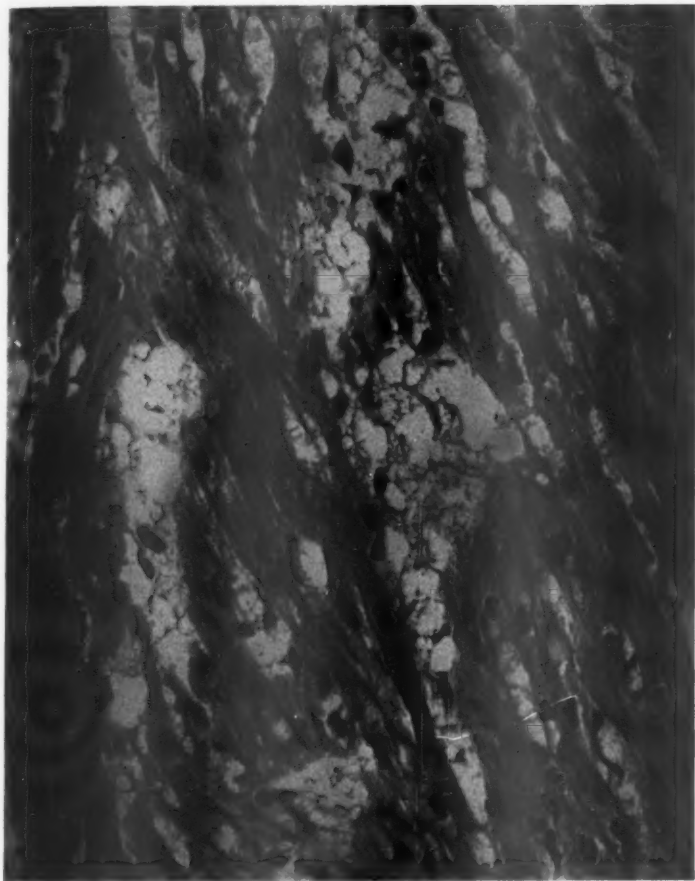


Fig. 5. Case I. Section from the outer wall of the left ventricle. Intercellular oedema enclosing some degenerated muscle cells. Here as well as in fig. 4, some fairly intact muscle cells. — Magnified: 500: 1.

N. Malmberg.



Fig. 6. Case II. Section from the left ventricle just underneath the endocardium. At *a* in the right lower corner there is an instance of atrophy with addition of nuclei. At *b* sarcolysis. — Magnified: 500:1.

N. Malmberg.

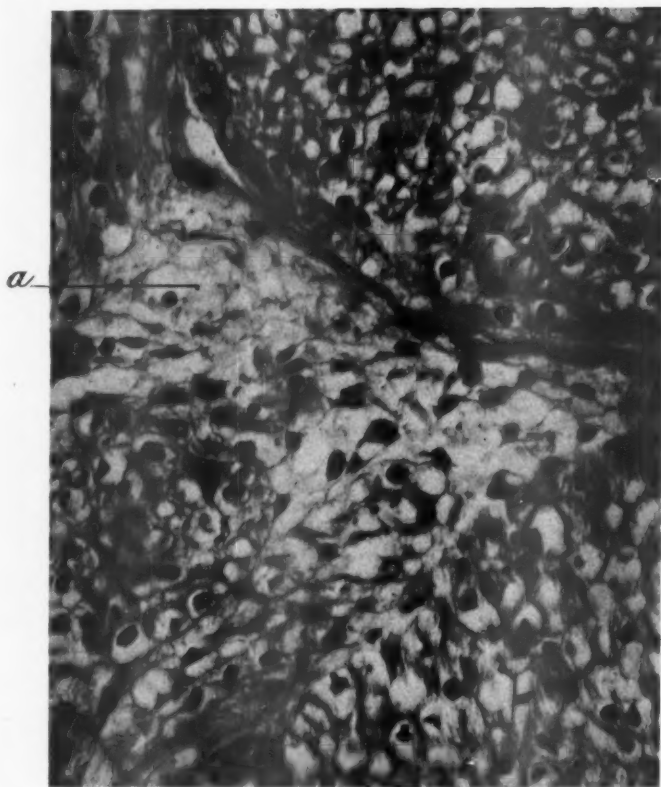


Fig. 7. Case II. Section from the left ventricle. At *a* connective tissue transformation. In other parts widespread sarcolysis. — Magnified: 500: 1.

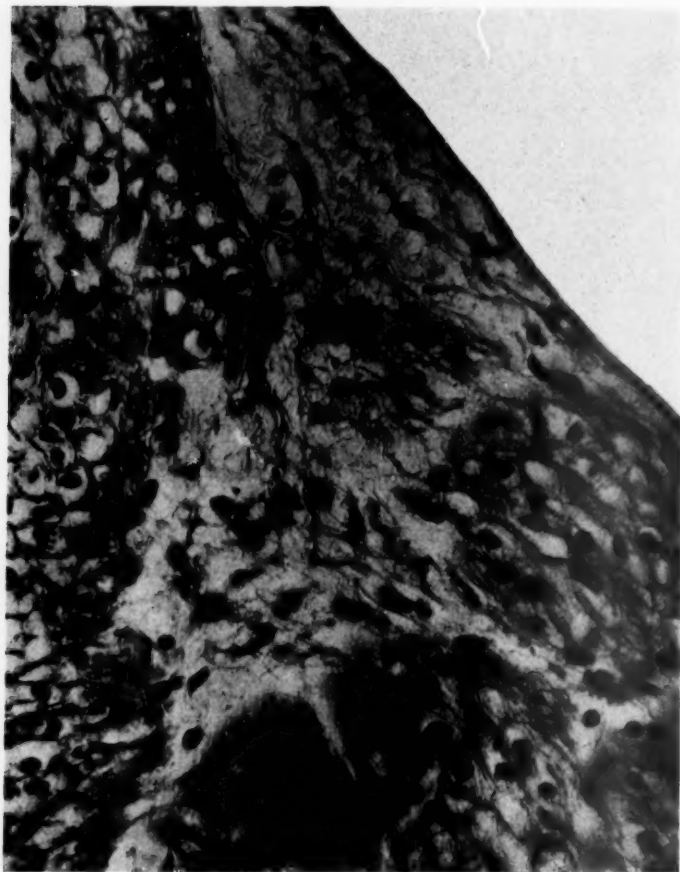


Fig. 8. Case. II. Section from the left ventricle. *a* endocardium. Besides sarcolytic muscle cells there are seen numerous muscle cells in the process of degeneration. Beneath the endocardium there is a larger area with connective tissue transformation of the musculature. — Magnified: 500:1.

N. Malmberg.



Fig. 9. Case II. Section from the left ventricle underneath the endocardium. More or less marked sarcolytic muscle cells. Magnified: 500:1.

N. Malmberg.



C.P.tr

Fig. 10. Case II. Section from the side of the septum facing the lumen of the left ventricle. C.P.Tr. = cells of Purkinje fibres in the process of vacuolar degeneration. In other places sarcolysis and oedema. — Magnified: 500:1.

N. Malmberg.

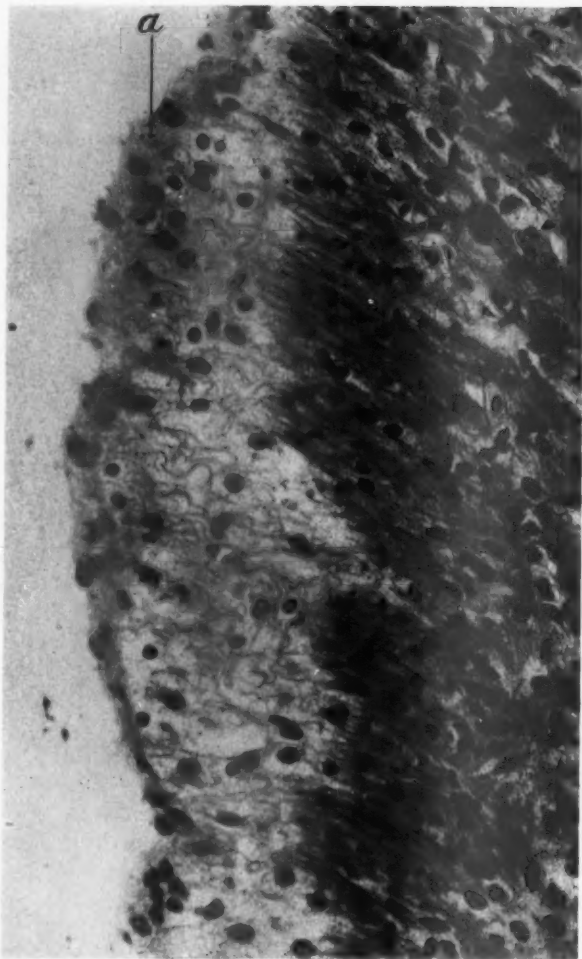


Fig. 11. Case II. Section from the side of the septum facing the lumen of the right ventricle. *a* = endocardium. Showing an early stage of connective tissue transformation of musculature.

Magnified: 390: 1.

N. Malmberg.



Fig. 12. Case II. Section from the liver showing telangiectasis and atrophic and degenerating liver-cells. — Magnified: 500: 1.

N. Malmberg.

lesions arisen are to be ascribed also here to the great amount of cod-liver oil of about 14 c.c. per kg. weight and day purposely administered in this case.

On the strength of what has been said above and with reference to adjoined microphotographs there would seem to be sufficient evidence for maintaining that under certain conditions cod-liver oil may in man, as in experimental animals, give rise to toxic damage and this with doses per kg. body weight not materially in excess of what is usually given, as was the case in case I. — In both the above cases there has been a question of highly premature children. Whether there is a greater susceptibility to toxic effects of cod-liver oil in premature children as compared with full-time infants and older children remains to be investigated, as there is also need of further material for control of the findings above described.

AGDUHR in his experiments has shown, as we know, that the susceptibility to cod-liver oil varies in different animal species as well as more individually in one and the same animal species. It is not unlikely that the same thing must be reckoned to apply to man and more specially to children. With the knowledge of the conditions just mentioned and established by AGDUHR there would thus seem a priori little worth estimating the tolerance in man for cod-liver oil on the basis of that found experimentally in animals of low order (such as mouse or rat) and then, with due consideration of the relation between the body weight of the animal and that of the child, determining the tolerance of the latter. For similar reasons as indicated above there would likewise seem to be reasons for assuming the possibility of a diathetic susceptibility even in children.

It seems to me that AGDUHR's investigations as well as the findings in the cases submitted above should stimulate to an unprejudiced study in different quarters of the mode of action of cod-liver oil and encourage us to seek some knowledge of the dosage at which, with retained specific action, the toxic properties of cod-liver oil fail to become potent. For in my opinion there is no need, because of the cod-liver

oil giving rise at certain dosage to injurious effects, to discard it altogether as a therapeutic means. When there is a question of administering A- and D-vitamines, we have as yet no preparation or measure at our disposal surpassing cod-liver oil in cheapness or easiness of reach. Until we have succeeded in manufacturing substitutes which in these respects are next to comparable with cod-liver oil, this will have under certain conditions to be reckoned with as a valuable prophylactic and therapeutic measure. AGDUHR's fundamental experimental investigations on animals into the toxic effects of cod-liver oil and my concurrent results on premature children should, however, lead to much greater caution as regards dosage than hitherto has been the case, pending the result of investigations that have been urged in the aforesaid as being absolutely essential.

Eine einfache Anordnung zur Verhinderung familiärer und nosocomialer Infektionen.

Von

I. JUNDELL.

Die nachstehend angegebene Anordnung zur Verhütung familiärer und nosocomialer Infektionen ist eine konsequente Anwendung einer einfachen bakterologisch-technischen Tatsache.

Ich hatte die fragliche Anordnung schon vor einigen Jahren im Princip erdacht. Ich kannte aber damals nicht ein Material, das alle die Eigenschaften hatte, nach denen ich suchte. Zelluloid, sonst geeignet, wollte ich wegen dessen Feuergefährlichkeit nicht benutzen.

Um das neue in meiner Anordnung zu beleuchten will ich zuerst in wenigen Worten eine kurze Übersicht geben über die bisher gemachten Versuche, die nosocomialen Infektionen zu verhindern oder beschränken. Auf die furchtbaren Verhältnisse, die vor dem Anfang des vorigen Jahrhunderts in Krankenhäusern und Kinderheimen herrschten, weise ich einfach hin durch Nennung der Sterblichkeitsziffern, die in gewissen, vielleicht den meisten solchen Anstalten herrschten. Diese Sterblichkeitsziffern waren vielleicht als Regel 50—60, oft 70—80 ja, sogar 100 % aller »zur Pflege« aufgenommenen Individuen.

Im Anfang des vorigen Jahrhunderts begann man die Verhältnisse besonders für Kinder dadurch zu verbessern, dass

man hie und da spezielle Kinderkrankenhäuser errichtete, in welchen jedes Kind sogar sein eigenes Bett hatte. Man errichtete auch besondere Säle für blatternkranke Kinder. Später, das heisst doch erst gegen Ende des vorigen Jahrhunderts, errichtete man besondere Abteilungen bzw. besondere Pavillons auch für andere spezifische Infektionskrankheiten (Difterie, Masern, Scharlach, Keuchhusten) und in einigen Spitälern eventuell auch eine besondere Abteilung für Fälle mit unsicheren Diagnosen.

Die Erwartungen von der Effektivität dieser Anordnungen wurden so ziemlich getäuscht. Man hatte damals nicht daran gedacht oder denken können, dass in grossen Sälen für eine gewisse Infektionskrankheit jeder einzelne Fall für alle die anderen Fälle eine Quelle andersartiger Infektionen leicht wird. Dass grosse Säle für Kranke mit unsicheren Diagnosen leicht zu gefährlichen Infektionsanordnungen werden, ist in unseren Tagen auch leicht zu verstehen.

Beleuchtend für die Gefahr der damaligen kollektiven Isolierung von Kranken, die an derselben Infektionskrankheit litten, ist z. B. der Umstand, dass die Sterblichkeitsziffern bei Masern in Masernpavillons oft 40—50 % betrug.

Zu Ende des vorigen und zu Anfang dieses Jahrhunderts fing man deshalb an, nach neuen Mitteln zu suchen, um die nosocomialen Infektionen zu verhindern. Es kämpften zu dieser Zeit zwei verschiedene Systeme um den Vorrang. Das eine System, von GRANCHER erdacht und verfolgt, das andere System, von RICHARD, SEWESTRE und ROUX verfochten. GRANCHER ging von der Ansicht aus, dass die Ansteckungstoffe in den allermeisten Fällen durch direkte oder indirekte Berührung und nur ausnahmsweise durch die Luft verbreitet werden. Er meinte deshalb, die Verbreitung der Ansteckungstoffe durch Antisepsis verhindern zu können. Die Kranken blieben in den grossen Sälen liegen. Sie wurden durch Metallgitter von 1 1/4 Meter Höhe umgeben. Nötigenfalls können diese Gitter durch eine einfache Schnur ersetzt werden. Die Aufgabe der abgegrenzten Abgrenzung ist nur den Ärzten und Pflegerinnen zu sagen: gebet Acht. Der Kranke wurde mit antiseptischen

Waschungen und Spülungen der Nase, des Mundes und Rachens behandelt. Alles was der Kranke berührt hatte, wurde mit antiseptischen Mitteln behandelt. Beim Eintritt in das abgegrenzte Gebiet eines Kranken wird ein besonderer Mantel angezogen. Beim Austritt aus dem Gebiete werden die Hände desinfiziert.

Wie es jetzt nicht verwundert, hat sich das GRANCHER'sche System nicht bewährt. Um so besser hat sich das System von RICHARD, SEWESTRE und ROUX gezeigt, welches eine Isolierung eines jeden Kranken in einem Zimmer für sich fordert. Unglücklicherweise ist aber dies System sehr teuer. Eine vollständige Durchführung dieses Systems sieht man deshalb auch noch jetzt nur in sehr vereinzelt Anstalten. Etwas häufiger kommt es vor, dass eine kleine Abteilung eines Kinderkrankenhauses für individuelle Isolierung angeordnet ist. Oft geben doch die Isolierzimmer viel zu wünschen übrig.

Ein Surrogat für die individuelle Isolierung sind mehr weniger grosse Krankensäle, wo die verschiedenen Kinder durch höhere oder niedrigere schirmartige Wände, entsprechend Ständen in Ställen, von einander mehr weniger abgetrennt sind. Je nach Vollständigkeit dieser Wände spricht man von offenen oder halboffenen Boxen. Eine irgend Maassen sichere Verhinderung von Luftströmen zwischen den Kindern in den verschiedenen Boxen ist wohl ausgeschlossen und es ist deshalb nicht auffallend, dass über den Wert solcher Boxen die Meinungen sehr geteilt sind. Manche Autoren schätzen sie mehr weniger hoch, die Urteile anderer Auktoren sind abfällig. Nach meiner eigenen Auffassung sind Pflegesäle mit mehr oder weniger offenen Boxen von geringer Bedeutung für die Bekämpfung nosocomialer Infektionen. Wenn es sich um Masern, Influenza, Grippe und Varizellen handelt, glaube ich, dass der Wert dieser Boxen sehr gering ist.

Selbst habe ich versucht, ein System zu finden, welches alle Vorteile der vollständigen und geschlossenen Isolierzimmer haben sollte, aber trotzdem mit sehr geringen Kosten und in einfachster Weise überall sollte hergestellt werden können. Ausserdem sollte mein System einen für Kinder oft grossen

Nachteil des vollständigen Isolierzimmers vermeiden, nämlich dass die Kinder von einander ganz oder im hohem Maasse und auch vom Pflegepersonal in hohem Maasse psykisch getrennt werden.

Die Isolieranordnungen, die ich finden wollte, sollten die folgenden Bedingungen erfüllen. Die Anordnungen sollten billig und leicht herstellbar sein, so billig und leicht, dass sie überall, in allen Anstalten sowohl wie in Privatwohnungen, von einem jeden, der eine kleine Handsäge und einen Hammer brauchen kann, in kürzester Zeit improvisiert werden können. Es sollte ein für die Isolierung des Kranken abgesehener Raum sein mit durchsichtigen Wänden. Der Raum sollte ohne besondere Anordnung eine hinreichende Erwärmung und Lüftung gestatten. Weiter sollte die ganze Anordnung leicht von einer Stelle zu einer anderen gebracht werden können. Sie sollte die Kinder nicht psychisch isolieren. Und, um das Wichtigste zuletzt zu nennen, die ganze Anordnung sollte einen absolut sicheren Schutz gegen Luftinfektionen von aussen nach innen und umgekehrt geben.

Ich habe dies Problem in folgender Weise gelöst (siehe Fig. 1). Aus leichten Holzstangen wird ein Gerüst hergestellt, an welches das Material für die Wände des herzustellenden Isolierraumes befestigt wird. Dies Wandmaterial ist teils Zellophan, eine durchsichtige, nicht feuergefährliche elastisch biegsame Materie, die in dem Handel vorkommt als leicht schneidbare Scheiben von ca. 1 Quadratmeter Fläche und mit verschiedenen Dicken. Ich habe eine Dicke von 0,8 mm benutzt. Das Zellophan wird für die oberen zwei Drittel von drei Seitenwänden eines (rechteckigen) Isolierzeltes verwendet. Die unteren Teile dieser Wände werden hergestellt von zwei Lagern von gewöhnlicher Verbandgaze, zwischen welchen ein 2 bis 3 mm dickes Lager von gewöhnlichem Zellstoff, entsprechend ca. 7—8 der dünnen Schichten des Zellstoffes gelegt (über die nötige Minimumdicke habe ich noch nicht hinreichende Versuche gemacht) und mit weiten Fadenstichen befestigt worden ist. (Gewöhnliche Watte, die ich zuerst

benutzte, ist nicht so geeignet, weil sie sich nicht leicht zu gleichmässig dünnen Schichten abheben lässt und beim Versuch dazu leicht verdünnte Stellen oder gar Löcher aufweist.) Das Dach des Zeltes wird auch von Gaze und Zellstoff in ähnlicher Weise gemacht. Die Ränder der Zellophan Scheiben werden mit Streifen aus weichem Papier und Gummilösung bzw. Kleister an das Holzgerüst befestigt. In

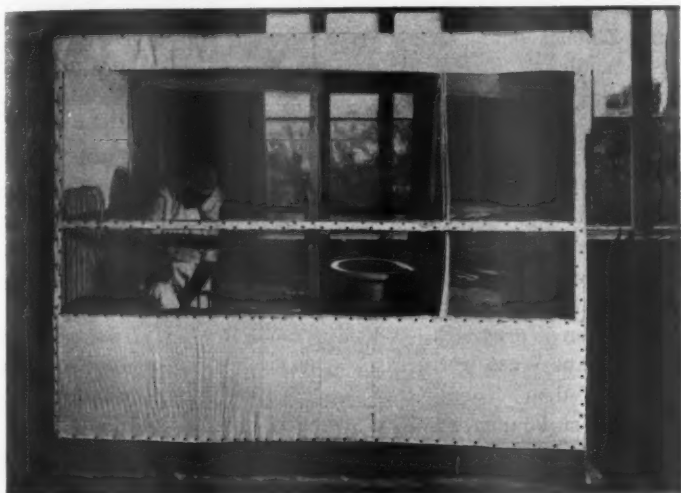


Fig. 1. Isolierzelt, in welches die Badewanne hineingerollt worden ist.

derselben Weise können auch alle Ränder des aus Gaze und Zellstoff hergestellten Gardinengewebes an das Holzgerüst befestigt werden; noch besser ist es aber die Ränder des Gardinengewebes mit Wattestreifen, die zwischen die Ränder und das Holzgerüst gelegt worden sind, zu dichten und sie dann mit kleinen breilköpfigen Nägeln an das Holzgerüst zu befestigen. Anstatt die Zellophanränder mit Papier und Gummi bzw. Kleister zu befestigen, was nicht so haltbar ist, kann man für die Befestigung und Dichtung dieser Ränder so machen, dass man einige Zentimeter breite Wattestreifen, über welche ein ebenso breites baumwollenes Band gelegt worden ist, über die

Ränder der Zellophanscheiben legt und dann dies Doppelband mit grossen Heftstiften oder breitzköpfigen Nägeln an das Gerüst annagelt (die Nägel brauchen dabei nicht den Cellophanrand durchbohren; dieser Rand wird durch den Druck des Bandes und der Heftstifts- bzw. Nägelköpfe hinreichend befestigt).

In der bisherigen Beschreibung fehlt noch die vierte Seitenwand, die auch als Eingang zum Isolierzelte dient. Diese vierte Wand besteht aus zwei vom oberen Rand des Zeltes bis zum Zimmerboden reichende Vorhänge und zwar aus einem breiten, den Eingang ganz deckenden, leicht verschiebbaren Vorhang und einem schmaleren Vorhang, der ca. $\frac{1}{4}$ des Einganges deckt und dicht an der Innenseite des breiteren Vorhanges hängt. Diese Vorhänge sind in oben erwähnter Weise aus Gaze und Zellstoff hergestellt. Die eine der langen Kanten jedes Vorhangteiles wird in der oben beschriebenen Weise an je eine der hölzernen Seitenstangen des Einganges befestigt. Die freie lange (vertikale) Kante des breiten verschiebbaren Vorhanges und die untere Kante sowohl dieses wie diejenige des schmaleren Vorhanges sind mit ziemlich dicken angenähten Streifen aus Watte verdickt. Die unteren Wattestreifen streifen dicht auf dem Boden. (Das Zelt hat, um die Badewanne leicht einrollen zu können, keine Schwelle.) Der lange vertikale Wattestreifen des breiten Vorhanges liegt, wenn dieser Vorhang ganz zugezogen ist, dicht an der Fläche des schmaleren Vorhanges. Über der Aussenseite des oberen Teiles des breiteren Vorhanges, welcher an einer im Holzgerüst befestigten schmalen Eisenstange (bzw. dickem Draht) mit Ringen befestigt ist, hängt über die ganze Breite des Einganges eine kurze Kappe, aus dem Gardinengewebe hergestellt. Der obere Rand dieser Kappe ist in angedeuteter Weise gedichtet und festgenagelt. Nach innen von diesem jetzt beschriebenen zweiteiligen Vorhang befindet sich, in geeignetem Abstand, ein zweiter, aber nur aus einem Teil bestehender verschiebbarer Vorhang, auch aus Gardinengewebe hergestellt. Hierdurch wird das Isolierzelt mit einem Vorraum versehen, in welchem die Pflegerin ihre Hände waschen und ihren Mantel wechseln kann u. s. w. Vielleicht noch besser ist es, wenn nicht nur die Thür des Isolierzelttes,

sondern auch eine ganze Wand desselben aus Gardinen-Gewebe hergestellt wird, sowie dies in der Figur 1 dargestellt ist.

Das so erhaltene Zelt steht auf dem Boden des Pflegeraumes. Die Dichtung gegen den Boden wird hergestellt entweder durch Heftpflasterstreifen, die in den von dem Boden



Fig. 2.

und der unteren, 10—15 cm hohen Holzliste des Zeltes gebildeten Winkel eingedrückt und angeklebt wird. Ein bakterien-dichter Abschluss kann auch in der Weise hergestellt werden, dass der untere Zeltrand auf ein mässig dickes Band von unentfetteter Verbandwatte gestellt wird.

Nach ganz analogen Prinzipien habe ich auch ein Isolierbett hergestellt (siehe Figur 2 und 3). Man stellt einen Kasten aus den genannten Materialien her. Der Kasten wird so gross

gemacht, dass er in das Bett hineingestellt werden kann. Das Dach des Kastens wird aus dem beschriebenen Gardinengewebe gemacht, ebenso eine der kurzen Seitenwände des Kastens und der Kastenboden, welcher auf dem Bettboden zu liegen kommt. Eventuell lässt man den Gardinenboden weg



Fig. 3.

und lässt die Matratze, falls dieselbe so gross ist, dass sie gut an die Wände des Kastens hinanreicht, als Bakterienfilter dienen. Eine Kurzwand und eine Langwand des Kastens werden aus Zellophanscheiben (*besser teilweise aus Gardinengewebe, teilweise aus Zellophanscheiben*) gemacht. Die zweite Langwand besteht aus einem leicht abhebbaren (bezw. thürartig zu öffnenden) Ramen, welcher mit dem genannten Gardinengewebe ausgekleidet ist. Eventuell verwendet man für diesen Rahmen

zwei Lager feinstes Metalldrahtnetz anstatt Gaze als Stütze für den Zellstoff. Die Dichtung des Ramens geschieht leicht durch angeklebte Wattestreifen. Durch Öffnen dieser Wand wird das Bett im vollen Masse für die Pflege des Kindes zugänglich. Wenn es sich um kleinere Säuglinge handelt oder



Fig. 4.

um ältere ruhige Kinder, die im Bette isoliert werden sollen, kann der Eingang zum Bette auch mit einem ähnlichen zweigeteilten Vorhang geschlossen werden, wie es für den Eingang zum Isolierzelte beschrieben wurde.

Wenn man sich entschliesst, nicht gleichzeitig zwei oder mehrere Isolierbette zu öffnen und wenn es sich nicht um die alleransteckendsten Infektionskrankheiten handelt, wird man für das Isolierbett vielleicht keine andere Anordnungen als

die beschriebenen nötig haben. Sonst soll man auch beim Isolierbette einen Vorraum vor dem eigentlichen Isolierraum herstellen (siehe Fig. 4 und 5). Der Vorraum wird mit Hilfe von Wänden aus Gaze-Zellstoff hergestellt. Eine solche Wand wird in geeignetem Abstand von der zu öffnenden langen Seiten-

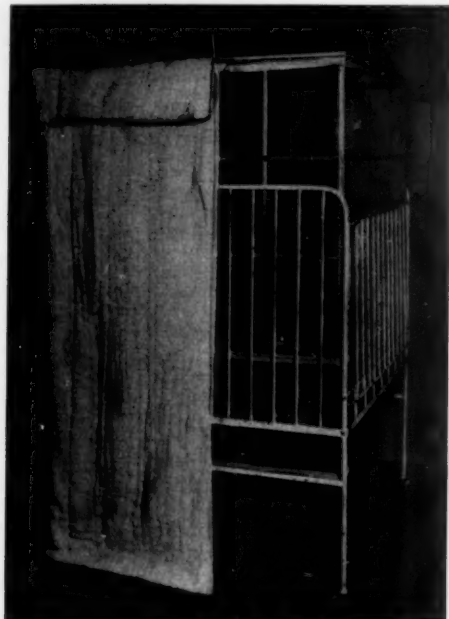


Fig. 5.

wand des Isolierkastens aufgehängt. Diese äussere Gardinenwand besteht aus zwei Teilen, deren innere Kanten über einander verschiebbar sind und die von der Höhe des Bett-daches bis zum Zimmerboden herabhängen. Die oberen Kanten dieser Vorhangteile sind in verschiebbarer Weise an die untere schmale Fläche eines rechtwinklig abgebogenen Holz-ramens befestigt und zwar mittelst Ringen, die auf einer an dem Rahmen befestigten Metallstange bezw. Metalledraht laufen.

Die kürzeren abgebogenen Enden des Holzramens laufen in Rinnen, die in den oberen kurzen Seitenkanten des Kastengerüsts sich vorfinden (siehe Fig. 4). (Anstatt in Rinnen kann man den Rahmen ganz einfach auch zwischen zwei Reihen in das Holzgerüst eingeschlagene Nägel oder rechtwinkelig abgebogene Haken laufen lassen.) Durch Ausziehen oder Einschieben des Ramens kann der Vorraum leicht grösser oder kleiner gemacht werden. An den Ecken des Bettes biegt der Vorhang, dem Holzramen folgend, auf die Kurzseiten des Bettes und des Isolierkastens über und wird hier in der Nähe der Bettecken mit Hilfe von Watte und Annähen bakteriendicht befestigt. Das Dach des Vorraumes wird auch aus Gaze-Zellstoff-Gardinengewebe hergestellt, welches an die obere Fläche des Ramens befestigt wird und welches ausserdem kappenartig ein Stück dicht an der Aussenseite des Vorhanges herabhängt. Vollständig abgeschlossen wird dieser Vorraum dadurch, dass ein Stück Gardinengewebe bakteriendicht über die Ebene zwischen den zwei dem äusseren Vorhang nächststehenden Beinen des Bettes gespannt wird. Dichtung der Bodenkanten des Gardinengewebes durch angenähte Wattestreifen.

Der besseren Lüftung wegen ist es vorzuziehen anstatt Isolierbett mit oder ohne Vorraum ein Isolierzelt herzustellen. Für zufälligen kurzen Bedarf ist das Isolierbett ganz genügend.

Eine sehr bequeme Veranstaltung ist die in der Fig. 6 angegebene. Sie zeigt einen aus drei Wänden bestehenden Schirm. Das Wandmaterial ist auch hier Cellophan und Gardinengewebe (oder für eine Wand lieber ausschliesslich Gardinengewebe) an ein Holzgerüst befestigt. Die drei Wände können leicht an einander eingehakt und von einander losgenommen werden. Bei Bedarf werden die Wände zusammengefügt; dach und Vorhänge aus Gardinengewebe werden angebracht; alle Ränder und Ecken werden in der angedeuteten Weise mit Watte-Bandstreifen gedichtet und somit ist das Isolierzelt hergestellt. Es handelt sich also hier um ein zusammenfaltbares, leicht transportierbares Isolierzelt.

Mit der obigen Beschreibung habe ich, trotzdem sie detailliert ist, doch nur Richtlinien für die Herstellung ein-

facher, billiger und zuverlässiger Isolierräume angeben wollen. Jederman kann, wenn er so wünscht, manche Details selbst ändern. So zum Beispiel giebt es vielleicht andere Materialien die eben so gut, vielleicht noch geeigneter und ausserdem noch billiger als das Zellophan sind. (Das Zellophan soll für ultraviolette Strahlen durchgängig sein.) Das aus Verbandgaze und

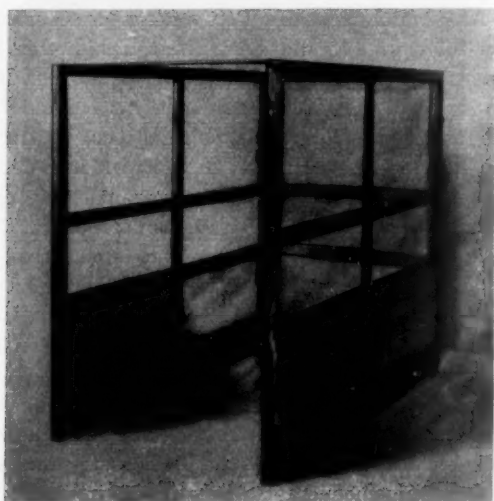


Fig. 6.

Zellstoff hergestellte Gardinengewebe kann vielleicht mit Vorteil mit anderem Material ersetzt werden. Ich denke z. B. an die Verwendbarkeit von Flanell oder Lakengewebe oder ausschliesslich Verbandgaze in nötiger Anzahl von Schichten. Ja sogar Papier (dickes festes und Fliesspapier) kann in Frage kommen für gewisse Teile der Wände. Die Grösse der Isolierzelte kann natürlicher Weise nach Belieben geändert werden. Mein grösseres Zelt ist 2,5 Meter lang, 2,15 Meter hoch (15 cm davon ist untere Holzliste) und 1,5 Meter breit. Die entsprechenden Ziffern meines kleinen Zeltes sind 2,0, 2,0 und 1,0 Meter. Die entsprechenden Ziffern des Kastens im Isolierbette sind (der Bett-

grösse entsprechend) 1,15, 1,25 und 0,56 Meter. *Je grösser die Isolierräume sind, um so besser ist es natürlicherweise.* Die Dauerhaftigkeit des Holzgerüsts kann durch genauere Arbeit gesteigert werden. Die Dichtung zwischen dem unteren Zeltrand und Boden kann ev. durch Gummistreifen anstatt Watte geschehen oder auch durch geeignete pastenartige Massen. In

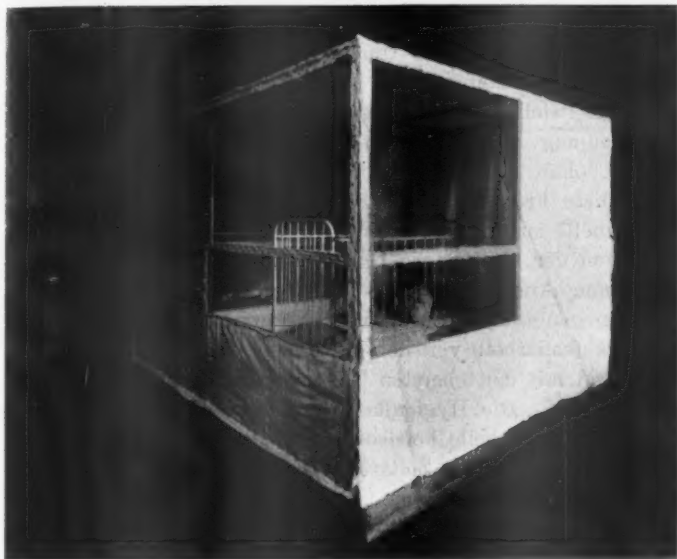


Fig. 7.

grossen Pflegesälen kann man anstatt mehrere vereinzelte Zelte vielleicht kleine Zeltsysteme mit gemeinsamen Scheidewänden verwenden. Eventuell können die Zelte so angeordnet werden, dass deren eine Wand von der Zimmerwand gebildet wird. Die Platzierung der Eingänge der Zelte und die Verwendung von Stoffwänden sollen dabei immer die Übersichtlichkeit des Zeltinneren berücksichtigen (vergleiche Fig. 7, welche zwei Zelte mit gemeinsamer Scheidewand darstellt; die Eingänge der Zelte sehen gegen die Zimmerwand; der ganze, dem Eingang

nächstliegende Drittel der beiden Seitenwände ist der besseren Lüftung wegen ausschliesslich aus Gardinengewebe hergestellt).

Leider kommt sowohl der Zellstoff als das Cellophan (das letztere von Kalle & Co., Wiesbaden-Biebrich) bisher in den Handel nur in kleineren Stücken zerschnitten vor, was die Herstellung der beschriebenen Isolierräume unnötig langweilig macht. Die Fabriken haben mir indessen auf meinen Wunsch die genannten Materialien in Form meterbreiten langen Rollen gesandt. Die genannte Unannehmlichkeit wird also bald vermieden werden können.

Eine wichtige Frage ist, ob meine Isolierräume, deren Beschreibung verwickelter ist als es ihrer Herstellung entspricht, ohne besondere Anordnung hinreichend gelüftet werden. Diese Frage kann ich bejahen, wie aus der untenstehenden Tabelle zu ersehen ist, soweit es sich handelt um *isolierte* Zelte von der oben angegebenen Grösse und der in Fig. 1 angegebenen Anordnung (nicht nur der Eingang, sondern auch die entgegengesetzte Kurzwand ganz aus Gardinengewebe) und um das Isolierbett von der genannten Grösse, aber *ohne Vorraum* und mit den obersten Teilen *aller* Seitenwände aus Gardinengewebe. Die Hygieniker werden wohl zugeben, dass die Ziffern dieser Tabelle befriedigend sind.

Die Lüftung von Zeltsystemen habe ich noch nicht untersucht. Sollte es sich aber zeigen, dass die Lüftung bei Zeltsystemen, bei kleinen Zelten und bei (gewissen) Isolierbetten unzureichend ist, so glaube ich hier eine vollständig hinreichende Lüftung durch eine besondere Anordnung herbeiführen zu können. Diese Anordnung ist, zu scheint es mir wenigstens jetzt, in einfachster Weise aus beinahe wertlosem Material herstellbar und wird die Bakteriendichtigkeit der Isolierräume nicht beeinträchtigen.

Die Effektivität des beschriebenen Isolierzelttes und Isolierbettes habe ich nun in mehreren Versuchsreihen folgendermassen geprüft. Grosse Mengen, in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmte Prodigiosuskulturen wurden überall in der Nähe der Wände und des Daches der Isolierräume in die Luft in feinsten Weise zerstäubt. In einer Reihe Versuche

Tabelle I.

Bestimmung der Temperatur, des Kohlensäuregehalts und der relativen Feuchtigkeit in den Isolierräumen und in der umgebenden Luft. In den Isolierräumen lagen Säuglinge im Alter von 9, 10 bzw. 11 Monate. »Nach Schliessen« bedeutet nach der letzten Besorgung des Kindes von der Pflegeschwester und Zumaschen des Isolierraumes.

	CO ₂ ‰	Temp. °	Taupunkt* °	Rel. Feuchtigkeit %
Versuchsreihe I.				
<i>Grosses Zelt 10,45 Nachmittag,</i>				
3 3/4 Stunden nach Schliessen	—	20,2	11,8	58
Umgebende Zimmerluft	—	20,2	5,1	37
<i>Grosses Zelt 6 Vormittag,</i>				
8 Stunden nach Schliessen	0,90—1,00—0,90	20,8	7,6	44
Umgebende Zimmerluft	0,90—0,50	20,4	5,9	39
<i>Kleines Zelt 1,45 Nachmittag,</i>				
3 Stunden nach Schliessen	—	20,5	11,5	56
Umgebende Zimmerluft	—	19,8	8,2	47
<i>Kleines Zelt 10 Nachmittag</i>				
3 Stunden nach Schliessen	—	20,8	8,5	45
Umgebende Zimmerluft	—	19,8	6,7	44
<i>Kleines Zelt 6,40 Vormittag,</i>				
9 Stunden nach Schliessen	1,00—1,00	20,6	8,2	45
Umgebende Zimmerluft	0,60—0,60	19,7	6,3	42
<i>Isolierbett 6,30 Vormittag,</i>				
11 1/2 Stunden nach Schliessen	1,40—1,45			
Umgebende Zimmerluft	0,45—0,40			
Versuchsreihe II.				
<i>Grosses Zelt 10 Nachmittag,</i>				
3 3/4 Stunden nach Schliessen	—	19,5	7,2	45
Umgebende Zimmerluft	—	19,7	5,4	39

	CO ₂ ‰	Temp. °	Taupunkt °	Rel. Feuch- tigkeit %
<i>Grosses Zelt 6,45 Vormittag,</i>				
8 Stunden nach Schliessen	—	20,4	8,6	47
Umgebende Zimmerluft	—	20,5	6,9	41
<i>Kleines Zelt 10 Nachmittag,</i>				
3 Stunden nach Schliessen	—	20,6	8,5	46
Umgebende Luft	—	19,8	6,4	43
<i>Kleines Zelt 6,10 Vormittag,</i>				
8 Stunden nach Schliessen	—	20,7	9,3	48
Umgebende Luft	—	19,9	6,7	43
Versuchsreihe III.				
<i>Grosses Zelt 3,30 Nachmittag,</i>				
3 Stunden nach Schliessen	1,20—1,30			
Umgebende Zimmerluft	0,75—0,75			
<i>Grosses Zelt 9 Vormittag,</i>				
2 1/2 Stunden nach Schliessen	1,15—1,15—1,10			
Umgebende Zimmerluft	0,65—0,65			
<i>Kleines Zelt 12,30 Nachmittag</i>				
2 Stunden nach Schliessen	1,45—1,45			
Umgebende Zimmerluft	0,95—0,95—0,90			
<i>Kleines Zelt 9,15 Vormittag,</i>				
2 3/4 Stunden nach Schliessen	1,35—1,40			
Umgebende Zimmerluft	1,05—1,05			
<i>Isolierbett 9,15 Vormittag</i> (Kind 5 Monate),				
2 3/4 Stunden nach Schliessen	1,50—1,55			
Umgebende Zimmerluft	0,65			

wurde die Bakterienemulsion im Inneren der Räume zerstäubt, in anderen Versuchen geschah die Zerstäubung um die Aussenseiten. Vermittelst offene Agarplatten, die im In-

neren bezw. dicht um die Aussenwände der Isolierräume gestellt waren, wurde studiert, ob die Bakterien von Aussen nach Innen oder von Innen nach Aussen durch die Wände dringen konnten. Während der Versuche befand sich immer ein Kind oder ein Erwachsener im Isolierraum. Es wurde auch geprüft, ob ein mehr weniger starker Luftzug die Effektivität der Isolieranordnungen beeinträchtigten. Die Agarschalen blieben in allen Versuchen eine halbe Stunde offen stehen.

Die Ergebnisse dieser Versuche waren höchst befriedigend. Nur in einem Teil der Versuche gelang es einzelnen *Prodigiosus*keimen die Isolierwände zu umgehen. Ich sage geflissentlich umgehen und nicht durchdringen, denn ich glaube, dass in diesen Fällen die immer in wenigen Einheiten zu rechnenden *Prodigiosus*keime nicht die Wände durchdrungen hatten, sondern mit den Luftströmen beim Ein- und Austritt des Personals für die Zudeckung der Agarplatten geführt worden waren. Zu bedenken ist auch, dass die Infektion der Luft mit Keimen in allen diesen Versuchen, wie die Kontrollschalen zeigten (diese waren beinahe dicht möglichst besäht), so intensiv war, dass etwas entsprechendes wohl nicht in entferntem Maasse bei natürlicher Luftinfektion durch Menschen vorkommt.

Ein sehr schöner Beweis für die Effektivität des beschriebenen Isolierzelttes und Isolierbettes ist folgender Versuch, den ich ganz zuletzt im Stande war anzustellen. 4 Säuglinge, resp. 4 $\frac{1}{2}$, 7, 8 und 9 Monate alt, die früher nicht Varizellen durchgemacht hatten, wurden in ein kleines Krankenzimmer gebracht. In dies Zimmer wurde dann zuerst ein Isolierbett (mit Vorraum) hineingestellt, in welchem ein ganz frischer Fall (ein 2 $\frac{1}{2}$ Jahre altes Kind) von wohl ausgesprochenen Varizellen lag. Ein Tag später wurde ein zweiter, ganz frischer wohl ausgeprägter Fall von Varizellen (ein 3 Monate alter Säugling) in dasselbe Zimmer gebracht und in ein hier gestelltes Isolierzelt gelegt. Dies Kind wurde, in Laken eingehüllt, schnell die drei, vier Schritte von der Thür des Zimmers zum Zelte getragen. Nachdem die Varizellenkranken Kinder 7 Tage in diesem Zimmer in ihren Isolierräumen verweilt hatten, wurden sie, im Isolierbette liegend bezw. in Laken eingehüllt, vom

Zimmer entfernt. Nach dieser Exposition Wurden 3 der genannten 4 gesunden Säuglinge in ein doppelt so grosses Zimmer gebracht als dasjenige, in welchem sie bisher lagen. Das vierte Kind wurde auf Wunsch der Mutter entlassen. Dieses vierte Kind zeigte noch 5 Wochen nach der Entlassung keine Varizellen (ich hatte Gelegenheit es nach der Entlassung wöchentlich zu sehen). Die 3 übrigen varicellæexponierten Säuglinge wurden erst 3 Wochen nach der Exposition beobachtet und zeigten in dieser Zeit keine Varizellen. Dann wurde zuerst ein abortiver Fall von Varicellæ (ein Säugling) und 2 Tage später ein zweiter, etwas deutlicher ausgeprägter Fall dieser Krankheit (ein 1 Jahr altes Kind) in denselben grossen Saal gelegt wie die 3 genannten, bisher varicellæfreien Säuglinge. Ich erwartete nun mit Spannung das Ergebnis ab. Dies Ergebnis war folgendes: Von den 3 Säuglingen erkrankten 2 an ausgesprochenen Varizellen 19 bzw. 22 Tage nach *Anfang der zweiten Exposition*. Zu bemerken ist hier, dass die Morbidität der Säuglinge bei einer in diesem Herbst alle Pflegesäle unserer Anstalt durchziehenden Varicellæepidemi ca. 60 % war.

Die Beweiskraft dieses Versuches ist wohl unumstösslich. Hier ist nur hinzufügen, dass ich natürlich dem Pflegepersonal die genauesten Vorschriften gab, um während des Versuches Kontaktinfektionen zu vermeiden.

Von bakteriologisch-technischem Standpunkte entspricht die obenbeschriebene Anordnung ganz demjenigen, was wir thun, wenn wir ein Agarröhrchen durch einen Wattepfropfen vor Infektion schützen. Klinisch-epidemiologisch bedeutet die Anordnung, dass wir jetzt überall, sowohl im Privathause wie in Anstalten, die Möglichkeit haben, eine medizinische Asepsis durchzuführen.

Tetanie und Acidose.

Antwort an Herrn Prof. Dr. P. György, Heidelberg.

Von

PAUL DRUCKER, Kopenhagen.

Herr P. György hat in Acta paediatrica Vol VIII, Fasc. 1—2, S. 236 eine Antwort auf meine Kritik (Acta paediatrica Vol. VII, S. 350) seiner Anzeige im Zentralblatt f. d. ges. Kinderheilk. Bd. 21, p. 190 von meiner Arbeit: »Clinical investigations into the pathogenesis of infantile tetany» veröffentlicht. Diese Antwort ist zum grössten Teil eine Wiederholung der in seinem Referat geäusserten Missverständnisse meiner Arbeit, und ich möchte daher auf diese Fragen nicht weiter eingehen, sondern nur auf die obenerwähnte Kritik und auf meine Arbeit in den Acta paediatrica Vol. VI, Suppl. verweisen. In letzterer befindet sich S. 139 ein Resumé, das, in toto gelesen, über meinen Standpunkt spec. bezüglich der Ca-Ionen Bedeutung für den tetanischen Symptomenkomplex keinen Zweifel übrig lässt.

Ich möchte jedoch noch ein letztes Mal den Lesern der Acta gegenüber kurz präzisieren, was Herrn György's und meine Auffassung unterscheidet, sowie den Kern der Sache aufzeigen, der in Herrn György's letzter Veröffentlichung ganz aus dem Gesichtskreis geschwunden zu sein scheint.

Eigene und spätere bestätigende Untersuchungen haben gezeigt, dass bei infantiler Tetanie das pH des Bluts *normal* ist, während sein BHCO_3 (Bicarbonatgehalt) *herabgesetzt* ist. Ist pH normal, ergeben sich für das Auftreten herabgesetzter BHCO_3 2 Möglichkeiten, nämlich, was VAN SLYKE nennt 1)

Compensated CO_2 -Deficit und 2) Compensated Alkali-Deficit (Journ. Biol. Chem. Vol. XLVIII, p. 164, 1921). Von diesen 2 Möglichkeiten citiert Hr. GYÖRGY in seiner letzten Veröffentlichung nur die erstgenannte, während die letztere Möglichkeit, die zu Ungunsten der Alkalosetheorie spricht, nicht erwähnt wird, und das in einer Weise, dass der nicht sachkundige Leser den Eindruck bekommen muss, dass ich VAN SLYKE's Arbeit ursprünglich unrichtig citiert oder fehlerhafte Schlüsse daraus gezogen hätte.

Ad 1) Bei compensated CO_2 -Deficit ist BHCO_3 infolge von Hyperventilation herabgesetzt. Diesen Zustand »definiert« GYÖRGY als kompensierte Alkalose und sieht in ihm die Ursache für das Entstehen der infantilen Tetanie.

Ad 2) Bei compensated Alkali-Deficit beruht die Herabsetzung von BHCO_3 auf vermehrter Bildung oder verzögerter Ausscheidung nicht flüchtiger Säuren. Meine Auffassung ist, dass es sich bei der infantilen Tetanie um ein »compensated Alkali-Deficit« als Folge vermehrten Auftretens nicht flüchtiger Säuren (Milchsäure) handelt. Dass dieser Zustand Ausdruck einer kompensierten Acidose ist, steht ausserhalb aller Diskussion.

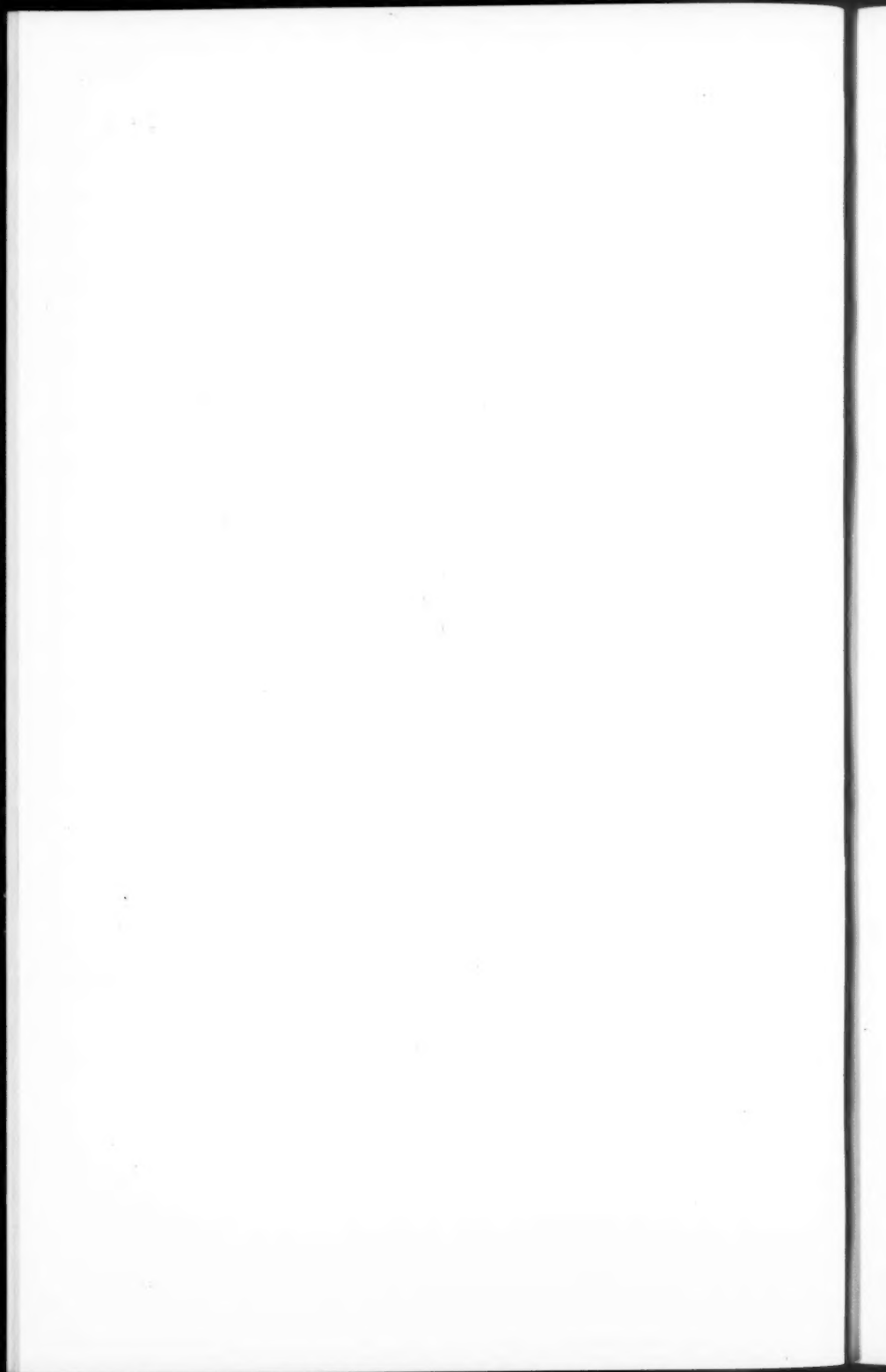
Ferner: wie aus der Rona-Takahashi Gleichung $[\text{Ca}^{++}] = K \cdot \frac{[\text{H}^+]}{[\text{HCO}_3^-]}$ hervorgeht, ist $[\text{Ca}^{++}]$ abhängig sowohl von H^+ (dem Wasserstoffion — pH) wie von HCO_3^- (dem Bicarbonation — BHCO_3). Solange noch allgemein behauptet wurde, dass bei der infantilen Tetanie die Wasserstoffionkonzentration herabgesetzt wäre (GYÖRGY, TURPIN), kurz, dass wirklich eine Alkalose vorläge, war es wahrscheinlich, dass $[\text{Ca}^{++}]$ herabgesetzt wäre, und hiermit wäre eine Erklärung für die Entstehung der infantilen Tetanie gegeben. Nachdem ich jedoch gezeigt habe, dass pH bei dieser Erkrankung *nicht* verschoben ist — worin Hr. GYÖRGY *jetzt* mit mir auch einig zu sein scheint — ist es klar, dass $[\text{Ca}^{++}]$ dann nur von Verschiebungen in der BHCO_3 -Menge abhängig sein kann.

Wenn jetzt Hr. GYÖRGY auch mit mir darin übereinstimmt, dass BHCO_3 bei der infantilen Tetanie *herabgesetzt* ist, so ist

die logische Folge, dass $[Ca^{++}]$ vermehrt sein muss, sofern die Rona-Takahashi Gleichung für $[Ca^{++}]$ entscheidend ist.

Es bleibt mir aus obigen Gründen daher dauernd unverständlich, dass Hr. GYÖRGY unausgesetzt behaupten kann, dass eine »Alkalose« Ursache für die Entstehung der infantilen Tetanie wäre, da sich bei diesem Leiden, wie oben gezeigt wurde, infolge der Blutreaktion eine *Vermehrung* der Ca^{++} -Menge finden muss. Dass demungeachtet Tetanie entstehen kann, beruht, wie ich bereits betonte, darauf, dass die *Herabsetzung* der Ca^{++} -Menge, die auf der *Hypocalcämie* beruht, die *Vermehrung* der Ca^{++} -Menge überkompensiert, die von der Blutreaktion verursacht wird.

Um weiteren Missverständnissen vorzubeugen, will ich schliesslich nur noch hinzufügen, dass ich — wie auch in meiner Arbeit betont ist — mit Herrn GYÖRGY darin einig bin, dass die *Hyperventilationstetanie*, die *Magentetanie* und die sogenannte *Bicarbonattetanie* u.a. sicher von einer Verminderung der Ca^{++} -Menge aus, sei es nun als Folge einer *Erhöhung* von pH oder $BHCO_3$ oder beider Faktoren gleichzeitig, erklärt werden muss.



610.5
A202

ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KÖBENHAVN, S. MONRAD,
KÖBENHAVN. IN FENNIA: ELIS LÖVEGREN, HEL-
SINGFORS, ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOL-
LANDIA: E. GORTER, LEIDEN, J. HAVERSCHMIDT,
UTRECHT, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM. IN
NORVEGIA: TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT,
BERGEN. IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM,
A. LICHTENSTEIN, STOCKHOLM, WILH.
WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR: I. JUNDELL, STOCKHOLM

Vol. VIII. Fasc. 4

12: VI. 1929

Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag
UPPSALA 1929

ACTA PÆDIATRICA

EDITOR PROFESSOR I. JUNDELL

33 ARTILLERIGATAN, STOCKHOLM

The 'ACTA PÆDIATRICA' contain articles relating to pediatrics. These articles are published in English, French or German, according to the wishes of the author. Each number consists of about 6 printed sheets, 4 numbers forming a volume. The numbers will be issued as soon as the articles sent in can be printed. The 'Acta' is open to articles from foreign authors in all countries, if sufficient space can be found for them. Manuscripts are to be sent direct to the Editor, to whom also enquiries about the exchanging of papers are to be directed. The subscription should be forwarded to the Editor. Each volume costs 20 Swedish crowns or 25 shillings or 5 dollars.

ACTA PÆDIATRICA enthalten Arbeiten aus dem Gebiete der Kinderheilkunde. Die Arbeiten werden, je nach eigener Wahl des Verfassers, in deutscher, französischer oder englischer Sprache veröffentlicht. Jedes Heft enthält circa 6 Druckbogen; 4 Hefte bilden einen Band. Die Hefte erscheinen, je nachdem die in dieselben aufzunehmenden Aufsätze druckfertig vorliegen. Die Acta nehmen nach Möglichkeit auch Arbeiten ausländischer Verfasser aller Nationen auf. Manuskripte nimmt der Herausgeber entgegen, desgleichen Wünsche betreffs Austausch von Zeitschriften. Abonnementanmeldung bei dem Herausgeber. Preis pro Band 20 schwedische Kronen.

Les ACTA PÆDIATRICA contiennent des ouvrages du domaine de la pédiatrie. Les études sont publiées en français, anglais ou allemand au choix de l'auteur. Chaque fascicule contient env. 6 feuilles in -8°; 4 fascicules forment un volume. Les fascicules paraissent au fur et à mesure que les articles y destinés sont imprimés. Les Acta reproduisent, dans la mesure du possible, les articles d'auteurs étrangers de tous les pays. Les manuscrits doivent être expédiés à l'éditeur, à qui les demandes relativement à l'échange de journaux devront également être adressées. Abonnement chez l'éditeur. Prix par volume Cr. Suéd. 20 ou 40 Fr. francs.

ACTA PÆDIATRICA

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES

General Cell Degeneration as a Result of Vitamin A Deficiency. Cod Liver Oil in Large Doses.

By

P. HENRIKSEN, M. D.

Contents.

	Pag.
Introduction	397
I. Vitamin A Deficiency	402
II. Insufficient Access to Vitamin A	411
a) Barley	411
b) Barley Amplified with Bran. Rickets	412
c) Cod Liver Oil in Increasing Doses	417
Review of Groups I to VI	424
III. Cod Liver Oil in Large Doses	426
Resumé	437
List of Illustrations	440
Bibliography	441

Introduction.

The cells of the body have received from the reproductive cells — the ova and spermatozoa — a number of chemical and physical components which are common to all cells. Calcium is present in all cells, but it is differently compounded, and has a different function in bone cells and in nerve cells. Myelin is present in all cells, but it too, is differently compounded and has a different function in nerve cells — or nerve segments — and in liver cells. If any one of the vital

components of a cell is injured, either because the cell is not supplied with the nutrition necessary for its regeneration, or because the component is, through the blood, brought into contact with injurious matter, the injury will affect all the cells, and the basis for a general cell degeneration is given. The anatomical structure and chemical composition of the cells will be changed; the differentiated tissues lose their stability. The reproductive and functional powers will be reduced — there will be a general reduction in vitality.

The cell injury may have so great an effect that it will without interruption lead to the destruction of the cells; this will be a steadily progressing process. Or it may have a less powerful effect, in which case the differentiation of the cells will be disturbed. The cells return to the protoplasmic stage — DURANTE'S »regression cellulaire» —, and are as protoplasmic cells more resistant. To a certain extent, they retain their reproductive power and their ability to undergo new differentiation. That is their defense against the injurious influences which threaten them (19—20). Cellular regression, or returning to the protoplasmic stage, is a common phenomenon. It is present in vitamin deficiency, endocrine disturbances, toxic processes, and diseases in metabolism, and it characterizes the hereditary diseases (ichthyosis, psoriasis etc.).

The various effects of general cell degeneration have seldom been treated under one heading. The process varies very much in its clinical course and in the anatomical appearance of the injured tissues, according to the nature of the injurious influence. Physicians generally have had their attention focussed on the pathological changes in one organ or one tissue.

To understand the real nature of the degenerative diseases, it is necessary to consider all the phenomena together. The general effect of the injury on the cells should be observed first, and then the manner in which it causes the individual organs and tissues to react.

For the study of the general course of cell degeneration, the disturbances of vitamin content are very appropriate.

In 1925, TAKAHASHI and his associates, NAKAMIYA, KAWAKAMI and KITASATO, reported that they had from cod liver oil and from seaweed extracted a substance, »biosterin», which exhibited the qualities attributed to vitamin A. Administered in small doses, it can take the place of vitamin A; in large doses it is poisonous. But between these two extremes, there is a large neutral field for varying therapeutic doses. The minimum dose sufficient to produce an injurious effect they found to be ten thousand times larger than the minimum dose sufficient to cause growth.

Here we are given an opportunity to study vitamin A in various quantities viz., complete absence of vitamin A, vitamin A insufficiency, and the toxic effects of large doses. The histological changes caused by the influence of biosterin on the cell tissue have to the best of my knowledge not been studied in detail. Personally I have had to content myself with working with varying quantities of cod liver oil and barley. In the study of deficiency (insufficient provision with vitamin A), this is not so important. The quantities used are small, and there is little danger of incidental by-effects. The case is different when one studies the injurious effects.

In order to obtain these, such great quantities of our main vitamin supplier, cod liver oil, are necessary that one must allow for harmful effects from other components of the oil, as well as an increased influence of impurities in the oil. To obtain acute toxic effects, it would be necessary to give such large quantities of cod liver oil that the experiment could not be carried out.

AGDUHR¹ has demonstrated a series of anatomical changes in young white mice which for some time had been receiving cod liver oil in large doses. Some of his observations are of such importance that they deserve detailed mention. His interpretation of the phenomena and his conclusions must, however, be subjected to criticism. When he maintains that ordinary cod liver oil is a dangerous poison, and suggests that it may lay the foundation for future organic heart disease, for which reason it should be purified, one cannot fail to be

surprised at so strong a statement about so old and well-known a medicine. The statement lacks sufficient basis. AGDUHR's writings do not convince one that he is sufficiently well-acquainted with the phenomena which form the main support for his suppositions.

AGDUHR gives the mice 0,10 gm. of cod liver oil per day from the time they are three weeks old and weigh about 10 gm. This corresponds to ten times the therapeutic dose, 1 gm. per kilo body weight. The diet program in AGDUHR's series of experiments varies in the preparation and combination of the foods, and it is often difficult to gain a clear understanding of the real reason for changes in the tissues.

Large doses of cod liver oil after a few months cause irregularity in growth, which ceases before the animals are fully developed. Most of them die after from six months to a year. Many develop general oedema, and on microscopic examination, AGDUHR finds »necrosis, degeneration and atrophy in most organs». Some of the changes AGDUHR mentions are regressive. These regressive changes are always present, and are undoubtedly due to the constant components of cod liver oil, and not to accidental impurities. But there are other degenerative changes which AGDUHR has found only in some cases, and chiefly toward the end of the animal's life, which appear to have a secondary and more fortuitous nature.

What interests AGDUHR most is the heart, the muscular tissue of which is replaced by threadlike protoplasts, which he regards as connective tissue. This condition takes several months to develop, but does so most rapidly during the last months of the animal's life-time. It is not confined to the heart, however. Closer investigation discloses the fact that it actually is present just as much in all the other muscles of the body.

The stereotype characterizing of protoplasts as connective tissue is incorrect. All tissue is regenerated by protoplasts. Occasionally it is possible to judge the real nature of the protoplasts from their relation to the components of the old tissue; some inference can perhaps be made from the form

of the nuclei, the manner of division, etc. As always, one should be cautious in drawing conclusions until one has inquired into the nature of the cells from which the protoplasts originate, and what they develop into when the injurious influence is checked. AGDUHR has paid little or no attention to the development of the process. If one keeps track of it from the very beginning, one finds that the first effect of cod liver oil in large doses is to increase the cell activity. The nuclei of the sarcolemma proliferate, surround themselves with protoplasm and leave the old muscle fiber. Little by little, a layer of protoplasts develops between the individual muscle fibers. The protoplasts wear away the muscle fibers from the outside, or else grow into them, so that they gradually become entirely resorbed — DURANTE's «regression cellulaire (plasmodiale)». This takes place when the vitality of the muscle cells is reduced. If the injurious influence is removed in time, the protoplasts undergo a new differentiation; but if it is too strong or lasts too long, the protoplasts lose their power of proliferation and normal differentiation.

If the harmful influence does not cease until degeneration is far advanced, only a few of the cells are able to undergo a differentiation approaching the normal, others show atypical cell forms or change into colourless, clear cells lacking normal protoplasm, while still others are entirely destroyed in that both nuclei and protoplasm are completely resorbed.

It is this process which takes place in rats when they are given large doses of cod liver oil for any length of time.

AGDUHR strongly emphasizes the completeness of the muscular changes, thus: «is almost totally transferred into *connective tissue*»; «in many places in the outer wall of the right ventricle the muscle had completely disappeared, and *nothing but connective tissue was left*»; «the most specific change may be the here described form of pigment atrophy, and in consequence of this atrophy the consequently following *transformation into connective tissue*». When one in addition sees AGDUHR's handsome and instructive illustrations of the changes

in the heart (I, Fig. 6), it is natural to ask by what means this heart functions. Is it by means of the worthless, anatomically and chemically changed remains of the old muscle fibres, large portions of which have no definite beginning or end, or is it by means of the »connective tissue», which is then not really connective tissue, but contractile protoplasm fibres, i.e., young muscular tissue? A fairly simple series of experiments should be able to decide the matter.

If one discontinues the large cod liver oil doses in time, and puts the animals on a mixed diet, one soon finds that some of these protoplasm fibres develop into ordinary muscle fibres, while the rest of the old fibres are resorbed.

Cellular regression is not limited to the muscles. The same process takes place in all the differentiated tissues and in all the organs; there is equally good reason in this connection for studying the liver or the kidneys or the spinal cord, all of which undergo extremely marked changes. There is really no reason for paying such exclusive attention to the heart.

If one is to understand these pathological processes, one must be acquainted with the different phases in the development of the cells, otherwise one will find only a long series of »degeneration» or tissue changes without any mutual connection. In my opinion, there is nothing in AGDUHR's reports to justify one in regarding cod liver oil as »poisonous». There is, on the other hand, no doubt that it may be abused and thus cause injury, just as may meat, sugar and other foods or medicines when used in great quantities.

The anatomical changes are in several respects exactly opposite to those due to vitamin deficiency, while cellular regression occurs as well in insufficiency as in overdosing.

I. Vitamin A Deficiency.

A diet consisting of 52 % starch, 18 % casein, 15 % fats, 5 % mineral salts, 5 % marmite and 5 % orange juice, contains all, *with the exception of vitamin A*, that a rat needs to

live and develop normally. The animals grow for a couple of weeks, after which growth is retarded and finally ceases entirely. The weight may remain constant for about a week. After four or five weeks the weight rapidly decreases, and may sink 30 % or 40 % in the course of a few days until the animal dies. Six rats were examined under the microscope after growth had ceased or the weight decreased.

In *all the organs* there is general cell degeneration. The chromatin of the cell nuclei is dissolved and spreads out into the protoplasm. At first there is some resorption of both the dissolved nuclei and the protoplasm. However, resorption of the solid components of the tissue does not keep step with the loss of weight, which is probably to a large extent due to a great loss of water, i.e., a drying of the tissues. Neither proliferation of the nuclei nor generation of protoplasm can be seen under the microscope. Degeneration is complete and progressive.

The microscopic appearance of the nerves is blurred. The myelin dissolves and spreads into the axis-cylinder, so that one, after using WEIGERT's stain, obtains a solid, black fibre without any boundary between the axis-cylinder and the medullary sheath. Resorption begins in the outer layers of the medullary sheath, from which the myelin may partially disappear, while it remains in the axis-cylinder. (Transposition of fat, paradoxical staining with WEIGERT's stain.) The nuclei are also stained black; for this reason they are not distinct from the black nerve fibres and cannot be seen in a mass of fibres; but if the fibres are detached from each other while the specimen is in xylol, they become visible (Fig. 1).

In the *muscles*, the nuclei are irregular in shape, and pyknotic, and look as though they had increased in number. This is because the muscle fibres are attenuated, shrunk, and close-packed, so that the nuclei are closer together. On counting the nuclei, one finds that there are in general from two to five around each simple cross-section. There is neither proliferation of nuclei nor generation of protoplasm to indicate any real cell activity.

In the *liver, kidneys and suprarenal glands* there is also diffuse cell degeneration, with dark, indistinct nuclei and mottled, unevenly coloured protoplasm. A Röntgen photograph of the lower extremities showed an irregular, spotty calcium resorption (osteoporosis).

The extent and severity of the injury are best judged during the process of regeneration, in which the most severely injured cells are resorbed, so that there are areas with a reduced number of nuclei, while the more vigorous cells undergo more or less complete regeneration.

When rats that have had too little or no vitamin A are given cod liver oil, the process of degeneration can be checked. The smallest dose which can again cause the animal to gain weight is about 0.001 gm. cod liver oil to every 100 gm. of the animal's body weight. But this dose is not sufficiently large to induce normal growth or full regeneration of the injured tissues. Growth soon ceases, and microscopic examination shows atypical differentiation in the differentiated tissues, and the resorption and disappearance of a great many nuclei.

Two animals weighing respectively 83 and 84 gm. were at the beginning of the degeneration period given 0.001 gm. cod liver oil each per day, and gained 8 and 16 gm. respectively in three weeks, but again lost 5 gm. each in the fourth week. They were then given 0.02 gm. cod liver oil each per day, and their weight rose steadily and rapidly to 208 and 214 gm. respectively in the course of ten weeks.

Ten animals having an average weight of 69.5 gm., were given 0.002 gm. each per day. After three weeks, they showed an average gain in weight of 13.3 gm. After this, seven of the animals were given 0.02 gm. each per day, and showed an average gain of 30.7 gm. during the following three weeks.

Four animals having an average weight of 71 gm. were given 0.004 gm. each per day. They showed an average gain of 22 gm. after four weeks. After this, they were given 0.02 gm. each per day, and showed an average gain of 40 gm. during the following four weeks.

Six animals having an average weight of 78.5 gm. were immediately given 0.02 gm. cod liver oil each per day (one drop per day) and showed an average gain of 51 gm. in four weeks.

From the above we conclude that 0.005 gm. cod liver oil per 100 gm. body weight may be regarded as the minimum

dose for obtaining regeneration. In order to insure the best possible effect, 29 animals were each given 0.02 gm. (one drop) per day.

The results effected in these last cases were steady and rapid growth, regeneration of the still vigorous cells, and resorption of the most severely injured ones. In no case was there any evidence of harmful effects from the use of cod liver oil.

The first thing that happens when the animals are given cod liver oil is that the tissues regain their ability to take in liquids; they swell, and resorption of the old, injured tissue components takes place again.

If degeneration has progressed very far, this does not take place. It looks as if the old tissue components had lost their power to receive liquids, and resorption takes place extremely slowly.

Nerves.

The myelin disappears from the old fibres, which become paler and paler (WEIGERT's stain). Regeneration takes place in the same manner that I have earlier described for the central stump of a cut nerve (9); from the nuclei of the neurilemma, long threads or ribbons of protoplasm grow out, which either lie between the neurilemma and the medullary sheath, or else free themselves from the old fibres, burst the neurilemma, and grow in the space between the fibres.

In longitudinal section, the nerve has a red-striped appearance (hæmatoxylin + van Gieson stain), in cross section, mottled red. If the ribbon of protoplasm lies between the neurilemma and the medullary sheath, its cross section has the extremely characteristic appearance of a half-moon-shaped area, dyed red with fuchsin. If it lies between the old nerve fibres, it takes on the form of this interstitial space, and is irregular in shape.

About the seventh day, a change takes place in colourability. The ribbons of protoplasm absorb the fuchsin less readily, and become only pale red; with WEIGERT's stain, they become brownish or smoke-coloured. About the ninth day, new myelin

fibres appear simultaneously in cross sections of the corona radiata of the brain, spinal cord, and nervus ischiadicus.

If degeneration has been present for some time, the nuclei will be deficient in chromatin, and will not show normal activity nor react in the normal manner. The new nerve fibres will not develop normally. They may appear at the customary time and look normal, but they will have an irregular growth, and show a poorly differentiated medullary sheath, deficient in myelin. This sheath will often be lumpy and indented, and have spindle-shaped swellings. If degeneration is advanced, some of the nuclei of the neurilemma will be destroyed, and there can then be no regeneration.

Degeneration is generally most pronounced in the spinal cord and brain, less so in the peripheral nervous system. It is everywhere unevenly distributed in spots; it is most readily to be seen in the spinal cord, the posterior and lateral ground bundles of which often appear to be most severely attacked. Occasionally there is oblique degeneration, as for instance in the posterior ground bundle of one side and the lateral of the other (Fig. 3); or there are entirely irregular, spotted areas of degeneration. Its distribution in the brain is also irregular and spotty.

Muscles.

The old muscle fibres undergo changes which are due in part to chemical changes.

Resorption does not take place in necrotic tissue, as it is a vital process closely allied to cell activity and the forming of new muscle fibre. The nuclei of the sarcolemma proliferate and give rise to protoplasts which can in thick layers surround the individual muscle fibres and consume them from the outside; or else they penetrate into and permeate the muscle fibres. Eventually the fibres may be completely replaced by thread-shaped protoplasts (DURANTES »regression cellulaire»). If the nuclei are only slightly injured, there will be active cell proliferation and rapid resorption of the old muscle fibres.

The new threads of protoplasm become thicker and thicker,

and after two or three months they are found to be bright red or reddish yellow angular fibres which have taken the place of the old ones — without doubt newly grown muscle fibres. Regeneration takes place in the manner I have previously described (11).

If degeneration has advanced further, the protoplasts lose their power of normal differentiation. Either they gradually change into a yellowish red, lumpy tissue, deficient in nuclei — atypical differentiation — or else they appear as faintly coloured bluish, thread-shaped cells, which little by little change into clear, undifferentiated cells which in dense layers crowd out the old muscle fibres. Some of the nuclei are entirely destroyed and resorbed, so that one finds muscle areas with a reduced number of nuclei (from 0 to 3) around the cross section of each fibre. Often there are large areas in which it is impossible to find a single normal nucleus. This is often the case in areas in which the muscle fibres themselves hardly look changed; they are *shrunk*, and there is a distinct open space between every two fibres, but they keep their polyhedral shape quite well, and show little evidence of resorption. In reality there is retarded and incomplete resorption, general nucleus degeneration, little or no nucleus proliferation, and the few newly developed cells undergo atypical differentiation — a severe degeneration of the muscle approaching necrosis.

In the heart, both degeneration and regeneration take place in the same manner as in the other muscles of the body.

Röntgen photographs of the lower extremities of four rats were taken during the degeneration period, and after 7, 14 and 28 days of a 0.02 gm. dose of cod liver oil per day. All of them showed slight calcium resorption during the degeneration period, and increased calcium resorption after having been given *cod liver oil* for 7 days. After 14 days, one of the rats had a line, $\frac{1}{2}$ mm. in breadth, of temporary calcium deposit straight across the tibia in the epiphyseal line, and diffuse calcium deposition in the rest of the bone, resulting in a blurring of the bone structure. The other three rats showed continued

calcium resorption, with no signs of any new calcium deposits (Fig. 11).

Seven animals were Röntgen-photographed after having been given cod liver oil for four weeks. Three of the animals were given cod liver oil early in the degeneration period, and gained respectively 20, 25 and 40 gm. in weight. The photographs showed growth of the bones, fairly normal bone structure, and a fairly normal amount of calcium in the cortex and spongiosa. In four of the animals, degeneration had progressed further before they were given cod liver oil. These gained respectively 1, 4, 15 and 16 gm. They showed little or no growth in the bones, a thin cortex, spongiosa deficient in calcium, and fine fragile bone structure (atrophy). These experiments show that temporary calcium deposits are not expected until, at the earliest, *after 14 days*, and that complete regeneration in the bones is not to be expected at all in advanced degeneration.

In the liver, kidneys, suprarenals, and glandula thyroidea, degeneration progresses in a manner analogous to that in the differentiated tissues. The severely injured cells are resorbed, but the less severely injured ones become the starting point for the reproduction of fairly normal cells, or more or less atypical cell forms.

The microscopic examinations show that the degeneration periods are characterized by a drying of the tissues (reduced capacity for holding liquid), while the regeneration periods are characterized by a filling of the tissues with liquid and resorption of the injured tissue components. This is most marked in the muscles, but similar conditions are to some extent present in the nervous system also. In order to discover how much change the nervous system had undergone, L. ERLANDSEN, assistant physician at the Institute for Pharmacology, investigated the changes in the quantity of water and fats in the brains of the animals studied during degenerative processes due to vitamin A deficiency.

The results are given in the tables.

A) Water.

Two rats were examined during the degeneration period. The amount of water in the brain was reduced 0.2 % and 0.4 % respectively as compared to normal animals of the same age.

Two rats were given 0.02 gm. cod liver oil each in the course of 3 days. One had normal water values, and the other, a reduction of 0.2 %.

Two animals were given 0.02 gm. cod liver oil each in the course of 6 days. Both had an increase of the water content, the one of 1 %, and the other 0.6 %.

B) Fats.

Two normal rats weighed 72 and 81 gm. respectively, and the brain of each, 1.03 gm. The one had a fat content of 6.6 %, the other of 6.5 %.

Two rats were examined during the degeneration period and both had an increase of the fat content of 0.28 %.

Two rats were given cod liver oil for three days, and had the slight decrease of 0.04 % in the fat content.

Two rats were given cod liver oil for 6 days. In the one, the fat content was decreased by 0.27 %. In the other, the fat content was increased by 0.08 %, which was probably due to the fact that this rat was given cod liver oil before an acute loss of weight had occurred, and before the process of degeneration was particularly intense.

Two rats were given cod liver oil for 12 days. In the one, the fat content sank by 0.23 %. In the other it was normal. New myelin fibres can be seen under the microscope around the ninth day, and after that one may expect a rising myelin percentage.

The values obtained are small, and the tests are too few and the results too irregular to give a reliable picture of the conditions, but they do appear to corroborate the microscopic finds, viz., diminished capacity for holding water, and a relative increase of the solid components during the period of degeneration. Increased capacity for holding water and continued resorption of the solid components at the beginning of the regeneration period.

A. Liquid content in the brain of a rat during and after avitaminosis.

Animal no.	Sex	Age in days	No vitamin A No. of days	Weight in grams	Cod liver oil No. of days	Weight gain in grams	Brain weight in grams	Solids in %	Water in %
7819	f.	91	63	75	0	—	1.0985	21.5	78.5
7949	f.	80	52	68	0	—	1.2195	21.6	78.4
7935	m.	94	56	72	3	+ 6	1.2942	21.4	78.6
7807	f.	80	63	95	3	— 6	1.2194	21.4	78.6
7850	m.	91	56	115	6	+12	1.2678	20.4	79.6
7938	m.	91	56	86	6	+14	1.1967	20.8	79.2

A. (Continued).

Healthy animals (17) ± water %	
78.7	+0.2
78.8	+0.4
78.6	—
78.8	+0.2
78.6	—1 %
78.6	—0.6

B. Fat content in the brain of a rat during and after avitaminosis.

Animal no.	Sex.	No vitamin A No. of days	Weight in gm.	Cod liver oil days	Gain in weight in gm.	Brain in gm.	Fats in Brain in %	+ % — %
7605	m.	56	76	0		1.0249	6.88	+0.33
7701	m.	49	81	0		1.1076	6.88	+0.33
7674	m.	62	83	3	1	1.2289	6.62	+0.07
7651	m.	62	83	3	4	1.2194	6.62	+0.07
7739	f.	42	71	6	5	1.1147	6.38	—0.22
7652	m.	63	97	6	9	1.2862	6.74	+0.19
7689	m.	56	96	12	27	1.1133	6.37	—0.18
7594	m.	63	98	12	23	1.2350	6.56	+0.01
Normal	m.		78			1.03	6.64	Average of 6.55 %
Normal	m.		81			1.03	6.47	

II. Insufficient Access to Vitamin A.

a) Barley.

If young rats are given vitamin A in very small quantities, either by being given barley and bran instead of starch, or by having a small amount of cod liver oil added to the above mentioned basic diet lacking vitamins, the degeneration type will undergo a change. There will here also be general cell degeneration, but the disease will run a more prolonged course. All the cells are more uniformly affected, there is more general and orderly tissue resorption, and there is not the acute decrease in weight that one finds when there is a complete lack of vitamin A. The animals shrink, so to speak, little by little.

I have in an earlier publication (12) mentioned the changes that take place when one places young rats on a diet of barley and water. On this food, they can subsist for from one to three months, some of them even longer. The animals gradually cease growing, and can remain at about the same weight for a few weeks. After this, the weight falls, and the animals die. Here also the cell changes begin by the nuclei taking the stain more strongly than usual, and becoming indistinct, and the chromatin dissolving, spreading into the protoplasm and being resorbed. The nuclei more and more lose their chromatin, and finally only a thin edge is outlined, enclosing the remains of the nucleus. Simultaneously, myelin disappears from the nerves, and calcium from the bones. The muscles also lose some of their substance. The striation becomes more marked, and the fibres are stained a thin, bluish-red tone which indicates affinity for hæmatoxylin and fuchsin, while there is no affinity for picric acid. In the liver, kidneys, and supra-renal glands, there are corresponding changes in both nuclei and protoplasm. Proliferation ceases. There is no division of the nuclei and no generation of new protoplasm.

Barley contains sufficient vitamin to cause regular resorption of the degenerated cells, but *not enough to cause lively cell activity.*

If rats which have been given barley and water are returned to a normal diet with a sufficient vitamin content, the first thing that happens is that they regain their power to absorb fluids. The most seriously injured cells are resorbed, while the less injured ones entirely or partially regain their normal characteristics. If degeneration has progressed far, the tissues lose their power of absorbing liquids, and only few of the cells are able to regenerate. The animals do not gain in weight. They become atrophied or die.

b) Barley Amplified with Bran.

The vitamins in barley are contained in the bran, so that when bran is added to the diet, the vital processes in the cell become more and more lively. MAC COLLUM's diet to induce rickets, besides 25 % unbolted wheat meal, 46 % corn meal and various salts, includes also 18 % *wheat bran*. On this diet, the animals can live for months, but it is not sufficient to insure normal development. The animals grow rapidly a few weeks, then more and more slowly, and finally cease growing before reaching adult size. After a month, some of them develop typical rickets; in others, the disease takes a somewhat longer time to appear. Four young rats were put on MAC COLLUM's rickets diet, were killed after 28, 70, 112 and 119 days respectively, and examined under the microscope.

After a period of four weeks, there is slight cell proliferation, and the *regressive* changes are conspicuous. In the nerves and muscles there are large numbers of protoplasts (originating in the neurilemma and sarcolemma nuclei), while the old tissue components are crowded out and resorbed. In the *nerves*, the long protoplasmic threads give the nerves in longitudinal section a red-striped appearance, in cross-section, a red-spotted one. In the *muscles*, the cellular regression appears earliest and is most pronounced in the peripheral parts and in the neighbourhood of blood vessels, nerves, and sinews; gradually the protoplasts force their way in, dividing up the muscle into smaller and smaller parts, and into separate muscle fibres, so that large areas of muscle have finally become en-

tirely replaced by protoplasts, while only remains of the old muscle fibres still resemble the tissue that has been replaced. The same process takes place in the heart.

In the *bone system*, the calcium is first resorbed in the parts that are richest in cells. In the upper part of the tibia, the Röntgen plate shows a calcium-free band across the bone in the epiphyseal line after three or four weeks. Little by little, the resorption of calcium spreads, and gives rise to spontaneous fractures (Fig. 12 a and 12 e).

Eventually, the cell changes more and more take on the *character of degeneration* in all the tissues and organs. The cell nuclei stain darker, become unevenly pycnotic, and are resorbed. In the protoplasts of the differentiated tissues, atypical differentiation takes place. In the protoplasts in the nerves, new medullary sheaths develop, giving rise to fresh nerve fibres which sometimes look almost normal. Their contours are blurred, however, and conspicuously dark (WEIGERT stain); their further development shows unstable differentiation. They become uneven and deficient in myelin. In the spinal cord there is a mingled mass of a few new fibres, atypical fibres deficient in myelin, and remains of the old fibres. Usually the process of degeneration is equally marked in all parts of the spinal cord. But sometimes limited regions may here also be more strongly affected (cf. Figs. 5 and 6). Nowhere have I, however, found such an appearance of complete destruction as in cases with an absolute lack of vitamin A. In the muscles, the new protoplasts either change into a reddish yellow, lumpy tissue, deficient in nuclei, or else they become bluish red, and change into *entirely undifferentiated, clear cells*.

If the animals suffering from rickets are given cod liver oil in addition to their rickets diet, the disease will be cured, and that much more rapidly than is usually the case.

When a nerve is cut, the first week is taken up by the development of protoplasts, and on about the ninth day, the first distinctly differentiated myelin fibres are to be found in the central stump.

The same conditions hold for vitamin deficiency. The

cells must be built up from the very start — protoplasts must first be developed.

In the animals suffering from rickets there is, on the other hand, a supply of protoplasts which are ready for differentiation, so that this process takes a much shorter time. In the muscles and bones, there are similar conditions (21).

Eight rats were placed on a rickets diet, some for 21 days, some for 28, and some for 35, and were then found, on Röntgen examination, to have severe rickets. For 6, 14, 31, 38 and 50 days respectively, they were given 0.004 gm. cod liver oil each per day, after which they were killed and examined under the microscope.

Nerves.

Three animals had been given cod liver oil for 6 days. In the old nerve fibres there was myelin resorption. Between these old fibres there were *numerous new nerve fibres* of about the same thickness, evenly coloured and with even contours (Fig. 9). Some of the new fibres were entirely or partly contained in the old ones. They were certainly more than 6 days old — hardly less than 12 or 14 days, judging from their size and stage of development. But they had not the strong colour of normal new fibres; they were more greyish yellow, and less rich in myelin. Some of these fibres developed normally. They grew, and after 14, 31 or 38 days had a thick, even medullary sheath. Others became more and more deficient in myelin, and underwent atypical differentiation.

In the *muscles* there was progressive resorption of the old muscle fibres, which were pale reddish brown with distinct striation. Great masses of bright red protoplasts which gradually filled the place of the old fibres, and could after 38 days be found in bunches which in cross-section had the usual polyhedral form with the nuclei in the angles, were undoubtedly new muscle fibres. In some places, groups of protoplasts were atypically differentiated, deficient in nuclei, reddish yellow or transparent and undifferentiated.

After cutting the nerve to the muscle (11), I did not find a corresponding development of the new muscle fibres until two months later. After vitamin deficiency, it takes still longer — at least two or three months. But on a rickets diet it takes, as just mentioned, about a month or a little more.

Fifteen rats were kept on the rickets diet for 21 days, after

which time a Röntgen plate showed advanced rickets in all of them. Then four of them were given 0.002 gm. cod liver oil each per day, four 0.003 gm. each per day, and four 0.004 each per day. They were Röntgen-rayed *after 6 days, at which time they all had a provisional band of calcium* across the upper end of the tibia. After 3 weeks, there were diffuse calcium deposits with still indistinct outlines. After 5 weeks there was clearly defined bone structure.

If the animals are not given cod liver oil for a still longer time, the degenerative cell changes become more and more marked. The capacity for normal differentiation and proliferation decreases, and when the animals are finally given cod liver oil, they continue for a time to lose weight. The injured cells are resorbed, but regeneration is delayed and incomplete.

Three rats were kept on the rickets diet for 123 days. After four weeks, there was much calcium resorption, which after 123 days became very severe and resulted in spontaneous fracture. The rats were then each given one drop (0.02 gm.) of cod liver oil per day.

No. 1 continued to lose weight and died after a week. Under the microscope, extreme cell degeneration could be seen in all the organs and tissues. No evidence of regeneration. The nuclei were everywhere dark and indistinct, and the protoplasm uneven and mottled in colour. In one of the lateral ground bundles of the spinal cord there was hardly anything but myelin fragments.

No. 2 lost 18 % more of its weight in the course of 24 days, at the end of which time it was killed. There was extreme deformity due to spontaneous fractures in the ribs and limbs. The cortex thin and fragile, the marrow cavity wide. The cranium thin as paper, brittle. In all the organs and tissues, irregular nucleus colouring. Large areas deficient in nuclei. Protoplasm reddish brown, reddish purple or mottled.

In the nerves, a few dark, new nerve fibres, and some atypical ones deficient in myelin. In the muscles the nuclei are few and irregularly distributed. The old fibres reddish brown, in the process of resorption, stuck together — surrounded by a scanty network of reddish yellow or bluish red cells deficient in nuclei — atypical differentiation.

No. 3 lost 11 % of its weight after having received cod liver oil for 3 weeks. After this period of time, it slowly gained weight until it after 9 weeks had a weight 10 % above that it had had before beginning to lose. In the bones, there was great

deformity, as in the two preceding cases (Fig. 12 c and d). Under the microscope, severe cell degeneration with resorption of many cells. Here and there, scant development of new muscle and nerve fibres. Large areas of atypical differentiation or entirely undifferentiated clear cells.

The histological basis for rickets is cellular regression; the powers of proliferation and renewed differentiation are partially retained. In contradistinction to the progressive, acute cell degeneration which kills the animals rapidly (within a few weeks) and in which the cells do not show any active vitality, rickets can be described as partial degeneration, and may even with some justification be regarded as the prototype of the forms of partial degeneration.

Cell regression is a general phenomenon, a form of defence of the cells against injurious influences which threaten their existence. The protoplasts have the greatest power of resistance, and as long as there are protoplasts which have retained the power to differentiate, there is the possibility of a return to health.

The process of cellular regression presupposes an injurious influence on the cells which is strong enough to destroy the stability of the differentiated tissues. But it must not be so strong that it entirely destroys the cell's vitality. Resorption of differentiated tissue components takes place only in living cells. The more seriously the cells are injured, the more the type of resorption is changed. Cellular regression in its most distinctive form (as in rickets) occurs when the vitamin supply is close to the lowest level of physiological requirement. If the vitamin supply is still more reduced, the type of resorption will approach that in osteoporosis.

Other causes of rickets which have been mentioned besides vitamin deficiency are endocrine disturbances, intoxications, infections, and various nutritive disturbances. All these influences may cause cellular regression, and one cannot deny that they may in the proper quantity produce the most intense form of cellular regression, viz., rickets.

c) Cod liver oil in increasing doses.

When young rats are given small doses of cod liver oil in addition to the previously mentioned basic diet containing no vitamin A, there will be cell degeneration similar to that in rats fed on barley.

The animals cease growing, and may retain the same weight for weeks. The acute loss of weight which takes place when the animals are kept on the basic diet only, is absent here. There is no cell proliferation, no development of new, healthy protoplasm. Only slow, diffuse resorption of the old cell elements takes place, and gradually the cells lose the power of regeneration. If the dosage of cod liver oil is increased, the appearance of the cells gradually changes. There will be cellular regression; but the new protoplasts lack the power of normal differentiation and soon degenerate.

Further increasing dosage causes the cell vitality to increase. Numbers of protoplasts are able to develop more or less normally, and cell proliferation takes place. Simultaneously, the resorption process changes in type and becomes more active.

Group I.

Four rats were placed on the basic diet containing no vitamin A for 4 weeks, at which time growth ceased, and were then given 0.0002 gm. cod liver oil each per day. All four retained about the same weight for 3 weeks, after which one of them was killed and examined under the microscope, while the other three were given 1 drop (0.02 gm.) of cod liver oil each per day so that we could study the process of regeneration. One of these three rats retained the same weight for about 3 weeks, at the end of which time it was also killed.

No. 3 gained 5 gm. in the course of 2 weeks, and lost 5 gm. the next 2 weeks. Was then killed.

No. 4 gained 10 gm. in the course of 4 weeks and was then killed.

The nerves, muscles, livers, kidneys and suprarenal glands of all four animals were examined under the microscope. In the rat that had been given 0.0002 gm. cod liver oil per day, there was incipient tissue resorption. In the others, which had been getting 0.02 gm. each for 3 and 4 weeks respectively, there was

advanced tissue resorption, and scanty, incomplete, atypical cell regeneration.

In No. 1, the *nerve fibres* were thin and shrunken. The medullary sheath irregular, discoloured. No active nuclei (black, WEIGERT stain). Scanty red striping (H. + v. GIESON); cross-section finely spotted with red. The neurilemma nuclei bluish grey, indistinct. No normal fibres, no new fibres.

Muscles.

Muscle fibres shrunken, reddish brown, for the most part polyhedral, with distinct striation. No demonstrable proliferation of the nuclei. Some cellular regression — some of the protoplasts red, but most of them bluish or transparent and undifferentiated.

Liver.

Bright reddish brown areas mingled with lighter reddish ones in a manner resembling a mosaic pattern. The nuclei in the reddish brown parts dark, in the lighter parts, diffuse greyish blue in different shades. Many of them barely visible.

Kidneys.

Widespread nucleus degeneration, and uneven colouring of the protoplasm, as in the liver.

Suprarenal glands as above.

No. 2 was given 0.002 gm. cod liver oil for 3 weeks, and 0.02 gm. for 17 days.

Nerves.

A few neurilemma nuclei show almost normal staining. Most of them greyish, indistinct, many in the act of disappearing. Nerve fibres thin, shrunken, bluish grey. No distinct differentiation between medullary sheaths and axis-cylinders. Some cellular regression. Longitudinal section, finely red-striped; cross-section, red-spotted (H. + v. GIESON). No active (black) neurilemma nuclei. A few thin, new fibres are fairly well coloured; some of the coarser ones are deficient in myelin. They look as if they had lost the power of normal differentiation. *No entirely normal nerve fibres* (WEIGERT stain).

Muscles.

Muscle fibres thinly coloured, transparent, greyish red with distinct transverse striping. *Some few normally coloured sarcolemma*

nuclei are irregularly distributed — there are large areas in which not a single one is to be seen. Scanty cellular regression. In some areas around the individual fibres, thin, bluish red cell tissue. Other parts yellowish with red stripes (atypical differentiation).

Liver.

In large areas, diffuse resorption of protoplasm. Colour is yellowish with a pale brownish red tone. The nuclei, indistinctly outlined, contain the irregular, greyish brown remains of the chromatin, surrounded by a light reddish yellow halo; many cells almost entirely resorbed, with vacuoles. In large areas there is not a single distinctly coloured nucleus to be seen, and the normal liver structure is wiped out. In other parts, there is reddish brown protoplasm with bluish grey, fairly distinct nuclei. Nowhere are there entirely normal liver cells.

Kidneys and suprarenal glands have an analogous appearance.

Nos. 3 and 4 have in all the important details, a similar appearance, and require no special description.

All the animals of this group were Röntgen-photographed after 7, 14 and 21 days of 0.0002 gm. cod liver oil per day. They all showed signs of progressive calcium resorption. No evidence of temporary calcium deposits.

Group II.

Two rats were placed on the basic diet without vitamin A, for 2 weeks. The following 2 weeks, they were each given 0.0001 gm. cod liver oil per day, for 3 days after this, 0.0002 gm. per day, and for 11 days, 0.0005 gm. per day. None of the animals gained in weight. Röntgen plates of the lower limbs showed diffuse calcium resorption, and microscopic examination disclosed general cell degeneration of the same kind as group I.

Group III.

Two rats were each given the basic diet lacking vitamin A, + 0.0005 gm. cod liver oil per day for 4 weeks, after which time a Röntgen photograph showed slight, diffuse calcium resorption. About the same appearance in both. The one was then killed, while the other was given 0.02 gm. (1 drop) cod liver oil per day for 6 days.

At the beginning of the experiment, No. 1 weighed 44 gm., and after 4 weeks, 73 gm. The cod liver oil dosage was thus at first 0.001 gm. per 100 gm. body weight, and after 4 weeks

0.0007 gm. per 100 gm. body weight. The ribs, the bones of the limbs, and those of the cranium thin and cartilaginous. Under the microscope, widespread cell degeneration in all the organs. No proliferation of the nuclei. Scanty cellular regression in muscles and nerves, but the new protoplasts were bluish or yellowish red, atypical, as in groups I and II.

No. 2 weighed 37 gm. at first, 61 gm. after 4 weeks. Cod liver oil dosage was at first 0.0013 gm. per 100 gm. body weight. After 4 weeks 0.0008 per 100 gm. After having received 0.02 gm. cod liver oil per day for 6 days, it gained 6 gm. in weight.

The Röntgen photograph now shows about the same amount of calcium resorption as after the first 4 weeks — no evidence of temporary calcium deposits.

Microscopically, widespread nucleus degeneration with resorption of the most severely injured nuclei. Few normally coloured nuclei. In the nerves, some few new nerve fibres, and a number of atypical ones, deficient in myelin. In the muscles, scanty cellular regression, fairly normal red staining in some spots. In others, atypical differentiation.

Group IV.

Two rats were each given the basic diet without vitamin A, + 0.001 gm. cod liver oil per day for 4 weeks. The Röntgen plate at the end of that time showed diffuse calcium resorption, in No. 1, an even resorption most pronounced in the line of the epiphysis; in No. 2, more uneven, but here too, more pronounced in the neighbourhood of the epiphyseal line. The one was killed, while the other was given 0.02 gm. cod liver oil per day for 6 days.

No. 1 weighed 38 gm. at first, and 67 gm. after 4 weeks. The cod liver oil dosage was thus at first 0.0026 gm. per 100 gm. body weight, after 4 weeks, 0.0015 gm. per 100 gm. body weight. The bones thin as cartilage, easy to cut.

Here too, one finds under the microscope, *some degenerated nuclei* with corresponding resorption of protoplasm in all the organs. *But the nucleus colouring is here everywhere better* than in the preceding groups.

Nerves.

Resorption of myelin in the old nerve fibres, which are greyish yellow or bluish yellow, discoloured (WEIGERT stain). Considerable cellular regression. Individual thin, new nerve fibres give a black myelin reaction. Some fibres deficient in myelin.

Muscles.

Groupwise, advanced resorption of the old muscle fibres, and *cellular regression*. The new protoplasts are *bright red*, and in many places penetrate the old muscle fibres transversely or consume them from the edge inwards (H. + v. GIESON).

No. 2 weighed 35 gm. at the beginning of the experiment, and 72 gm. after 4 weeks. The cod liver oil dosage sank from 0.0029 to 0.0014 per 100 gm. body weight. After 6 days of 0.02 gm. cod liver oil per day, the rat gained 12 gm. in weight. The Röntgren plate shows denser calcium deposits, one, a broad, dense calcium deposit below the epiphysis of the tibia, and another above that of the femur. In all the organs there are some groups of poorly coloured, indistinct nuclei, but on the whole, the nuclei are distinct and more strongly coloured than in the preceding groups of animals. More active cellular regression and more advanced resorption of the old fibres.

Nerves and spinal cord. Diffuse myelin resorption in the old fibres, which are pale blue or yellowish grey (WEIGERT). Between the old fibres there are many thin, even, new fibres of the same size. Some of them have blue-black medullary sheaths. Most of them deficient in myelin. No mentionable proliferation.

Muscles.

Groups of degenerated nuclei and fibres deficient in nuclei. In other parts, advanced resorption of the old muscle fibres, and bright red cellular regression — the new fibres of protoplasm appear well developed. In some parts, yellowish red lumpy tissue, deficient in nuclei—atypical differentiation.

Group V.

Two rats were each given the basic diet, lacking vitamin A, + 0.002 gm. cod liver oil for 4 weeks. In both animals, the Röntgen plates showed diffuse calcium resorption, most pronounced in the neighbourhood of the epiphyseal lines; up toward the epiphysis there was a thin band of calcium, toward the diaphysis a somewhat broader one. One rat was killed, and the other given 0.02 gm. cod liver oil per day for 6 days.

No. 1 weighed 40 gm. at first, 70 gm. after 4 weeks. The cod liver oil dosage was thus at first 0.005 gm. per 100 gm. body weight, and after 4 weeks 0.003 gm. per 100 gm. body weight.

Here, too, one finds under the microscope a number of degenerated nuclei in all the organs. There are groups of bluish

grey nuclei, deficient in chromatin, but on the whole, the nucleus colouring is better than in the preceding groups of animals.

Nerves.

Here there are many blue-black, sharply outlined, slender, rod-shaped or spindle-shaped nuclei. There are some greyish blue, diffuse nuclei. Many threads of protoplasm—cellular regression (v. G.). Individual new fibres can be seen among the old ones, some of them entirely or partly inside of the old fibres. A few have dark, blueblack medullary sheaths. Most of them are deficient in myelin.

Muscles.

Here there is also for the most part normal nucleus colouring. In parts, there are some degenerated nuclei. *Scanty proliferation in some spots. Groupwise, advanced resorption of the old muscle fibres and large masses of protoplasts.*

Liver.

In parts, greyish yellow cells with greyish blue, diffuse or pycnotic nuclei and blurred liver structure. In other parts the protoplasm colour is browner, and the nuclei darker, with sharper outlines.

No. 2 weighed 42 gm. at first, and 79 gm. after 4 weeks. The dosage of cod liver oil was thus at first 0.0046 gm. per 100 gm. body weight and after 4 weeks 0.0025 gm. After receiving 0.02 gm. per day for 6 days, the rat gained 12 gm. in weight. The Röntgen photograph showed a broad, dense band of calcium below the epiphysis of the tibia, and above that of the femur.

Nerves.

Everywhere distinct and strong nucleus colouring. A few greyish blue, indistinct nuclei. The old nerve fibres greyish blue, discoloured. Among the old fibres, there are many new ones, not few with a dense, strong myelin colouring, but most of them containing little myelin, though evenly coloured and symmetrically built. In the spinal cord, groups of new nerve fibres can be seen among remains of the old ones in the lateral ground bundles (Fig. 10).

Muscles.

Here, too, strong, bright nucleus colouring, though somewhat uneven; in some places a reduced number of nuclei or degenerated nuclei, in others scanty proliferation. In some parts, advanced resorption of the old fibres, and bright red cellular regression.

In some spots, atypical differentiation, bluish red or yellowish red cells.

Group VI.

Two rats were each given a basic diet lacking vitamin A, plus 0.003 gm. cod liver oil per day for 4 weeks. The Röntgen plate showed in the main normal calcium conditions. No distinct calcium resorption. The one rat was killed. The other was given 0.02 gm. cod liver oil per day for 6 days.

No. 1 weighed 40 gm. at first, 82 gm. after 4 weeks. The dosage of cod liver oil was thus at first 0.0075 gm. per 100 gm. body weight, after 4 weeks 0.0037 gm. per 100 gm. body weight. All the bones were hard. No evidence of thickening in the cartilage of the ribs. Nucleus colouring in all the organs and tissues good.

Nerves.

The neurilemma nuclei distinct, normal appearance. Among the old fibres, some few new ones. Individual black, *active nuclei*. Scanty cellular regression.

Muscles.

Distinct nucleus colouring. The number of nuclei in most places normal. In some spots, scanty proliferation. Some slight cellular regression.

Liver.

Everywhere normal, distinct nucleus colouring. In some spots, there is a little resorption of protoplasm, and the nuclei are more greyish blue.

No. 2 weighed 32 gm. at first, 69 gm. after 4 weeks. The cod liver oil dosage was thus at first 0.0094 gm. per 100 gm. weight, after 4 weeks 0.0043 gm. per 100 gm. body weight. The rat was then given 0.02 gm. cod liver oil per day for 6 days. The Röntgen plate had on the whole a normal appearance. The bones were in general hard. No thickening of the cartilage of the ribs. No spontaneous fractures. The nucleus colouring in the organs everywhere normal. A few spots indistinct, deficient in chromatin.

Muscles.

Scanty cell proliferation, with 6 or 8 nuclei around each fiber in cross-section. Incipient cellular regression.

Nerves.

Myelin colouring fairly dark, spreads into the interior of the axis-cylinders. *Fairly numerous new nerve fibres, which appear to be at about the same stage of development* — about 12 or 14 days old. Many have thick, dense medullary sheaths, and look almost normal. A few deficient in myelin.

Review of Groups I to VI.

The animals in groups I, II and III present on the whole, the same appearance: scanty cell regression and atypical differentiation of the new protoplasts. No division of the nuclei. No production of new tissue components. Slow, incomplete, diffuse resorption of the old cells. The capacity for new cell activity is finally entirely lost. Animal no. 2 in group III, which has had 0.0013—0.0008 gm. cod liver oil per 100 gm. body weight, has only few cells with good vitality, and the tissue components formed after a larger dosage are unstable and soon undergo atypical differentiation. *0.001 gm. cod liver oil per 100 gm. body weight is not sufficient to maintain any lively cell activity.*

Group IV shows a decided change. The animals in this group were given respectively 0.0026 and 0.0029 gm. cod liver oil per 100 gm. body weight. After 4 weeks the dosage was reduced to 0.0015 and 0.0014 gm. per 100 gm. body weight.

Here, too, there are a number of degenerated nuclei, and some atypical differentiation, but on the whole, the condition of the nuclei is better than in the preceding groups. At the same time there is in both nerves and muscles a fairly active production of healthy protoplasts which consume the old muscle fibres from the outside, penetrate them and divide them up into stumps. In the bones, the resorption of calcium shows a tendency to take place chiefly in the neighbourhood of the epiphyseal line where the cells are most numerous. One drop of cod liver oil per day for 6 days causes in animal no. 2, the development of a fairly large number of new nerve fibres which are deficient in myelin, but are otherwise quite symmetrically formed. On the Röntgen plate, a dense, broad cal-

cium deposit below the epiphyseal line of the tibia and above the epiphysis of the femur — which is the first sign of a temporary deposition of calcium. *A cod liver oil dosage of 0.0015 gm. per 100 gm. body weight is sufficient to produce lively cell activity.*

In group V, the animals were given 0.005 and 0.0046 gm. cod liver oil per 100 gm. body weight. After 4 weeks, this was reduced to 0.003 and 0.0025 respectively. The nucleus colouring is here better than in the preceding groups. Greater production of protoplasts, more advanced cellular regression in nerves and muscles, calcium resorption most active in the neighbourhood of the epiphyseal lines. After 0.02 gm. cod liver oil per day for 6 days, there is differentiation of many new nerve fibres, some of which have blue-black medullary sheaths, while most of them are deficient in myelin. *In the bones, increasing temporary deposition of calcium.*

In group VI, the animals were given 0.0075 and 0.0094 gm. cod liver oil per 100 gm. body weight; the dosage was reduced to 0.0037 and 0.0043 respectively after 4 weeks. The Röntgen plate on the whole looked normal. The nucleus colouring everywhere good. In muscles and nerves, scanty cell proliferation and cellular regression; after 0.02 gm. cod liver oil per day for 6 days, there appeared a fair number of nerve fibres, many of which had thick, dense medullary sheaths, apparently almost normal; but some of these nerve fibres were also deficient in myelin. The histological appearance seems to indicate incipient cellular regression, and shows that the initial dosage was sufficient to cover the animal's vitamin A requirements; when the animal grew, however, the dose became too small, and the vitamin deficiency became evident.

In these experiments, I have used cod liver oil examined at the Institute for Pharmacology, and found to be rich in vitamins. The smallest physiologically sufficient dose of vitamin A corresponds, according to my investigations, to about 0.005 gm. of this cod liver oil per 100 gm. body weight. As the vitamin content varies considerably, other brands of cod liver oil will give other values.

All the animals in groups IV, V and VI showed active cellular regression, but none of them showed it at its intensest, viz., typical rickets, with thickening of the joints and the cartilage of the ribs, or spontaneous fracture. In the arrangements for the experiments, the animals' growth was not taken into consideration. The vitamin requirements are in definite proportion to the body weight. The difference between the dose which represents an absolute insufficiency and the smallest physiologically sufficient dose is not large. A dose which is large enough to produce regressive changes in a 50 gram rat, viz., 0.001 gm., is too small when the rat has increased to 100 gm., and a dose which covers the physiological requirements for a 50 gram rat, viz., 0.003 gm., produces no cellular changes until the rat has gained weight, and grown away from the initial dose. The regressive changes will then appear.

There are few experiments in the series, and the object of these was to obtain a general view of the phenomena in question.

In order to obtain cellular regression in its most pronounced form, the animals should for a long time be given a cod liver oil quantity which is as near the least physiologically sufficient dose as possible without entirely covering the animal's requirements. The vitamin supply must then be increased in proportion with the animal's increase in weight.

III. Cod liver oil in large doses.

Nine young rats were placed on a diet consisting of the basic diet mentioned earlier, with some of the fats replaced by a corresponding amount of cod liver oil, so that the diet was made up of 18 % casein, 52 % starch, 5 % salts, 5 % marmite, 5 % orange juice, 10 % cod liver oil and 5 % fats. This diet contains all that a rat needs to develop normally, besides, in the cod liver oil, a large surplus of vitamin A.

On this diet, the animals thrive and grow rapidly a few months. After 2 to 4 months, growth slows down, becomes more and more irregular, and ceases when the animals have

reached a weight of 150 to 200 gm. Some of the animals become oedematous and die after a half or a whole year. Three rats remained on this diet for 1 1/2 years without showing any special signs of illness. The problem whether it is the vitamin or some other component of cod liver oil which causes the cell changes that take place will not here be discussed, and of the cell changes, we shall consider only those that prove to be constant, and may be ascribed to the effects of the cod oil as such, and not those that appear irregularly and secondarily.

In *vitamin deficiency*, the conspicuous change was the shrinking of all the tissues and the diminished capacity for holding liquids. Under the microscope, haematoxylin dominates, while the picric acid is not taken up. In the cell nuclei, the chromatin is decomposed before being resorbed, resulting in *mycotic* nuclei. In the nerve fibres, the myelin is decomposed and spreads into the axis cylinders.

In the *overdosed rats*, the opposite conditions are found. Beginning with the cell nuclei, all the tissue components swell up. General oedema does not take place until the final catastrophe is at hand. Under the microscope, the picric acid and fuchsin dominate, while the haematoxylin disappears more and more. Resorption of the chromatin in the nuclei, and the myelin in the medullary sheaths takes place spontaneously without any noticeable previous decomposition; marked *caryolysis* in the nuclei.

At first there is increased cell proliferation. The nuclei have normal structure, are evenly and strongly coloured, and look almost normal. But little by little, the cell proliferation ceases. The cell nuclei swell up, become bluish grey in colour, fade more and more, lose their distinct outlines, and are finally entirely resorbed.

Nerves.

After the animals have been on a 10 % cod liver oil diet for from 2 to 4 months, some increase in the number of neurilemma nuclei will be found in spots. Some of the nuclei

are fairly well coloured. Gradually they become more and more *swollen*. They lose their usual slender spindle or rod shape, and become oval, granulated, bluish grey; their colour becomes progressively more diffuse, and their contours indistinct. The medullary sheaths are pale yellow (H. + v. GIESON), and it is quite evident that both the nerve fibres and the neurilemma nuclei have lost their usual rigid construction, and become flexible and limp.

They become more and more deficient in myelin (WEIGERT stain), and get a spotted appearance, because the myelin remains are deposited in the SCHMIDT-LANTERMANN incisures. With the H. + v. GIESON stain they look red-striped in longitudinal section, and red-spotted in cross-section; this is due to the presence of the many threads of protoplasm which come from the neurilemma nuclei. Some of these threads lie in the nerve fibres *between the medullary sheaths and the neurilemma*, and have in cross-section the characteristic half-moon shape, while others lie between the nerve fibres, and have in cross-section the appearance of irregularly edged fields of protoplasm. Within these fields of protoplasm there are paler, round rings which, on being stained with the WEIGERT stain, are seen to be cross-sections of the nerve fibres.

At first, the new nerve fibres have dense, even, dark medullary sheaths. But these swell up too, and become paler, more thinly coloured, and soon look like the old fibres, faded and deficient in myelin. If degeneration has been going on for some time, one will find no normal-looking myelin fibres, either old or new. The neurilemma nuclei very early lose their activity reaction — there are no black nuclei with WEIGERT staining.

Brain and spinal column.

Here the ganglion cells are swollen, and have greyish blue nuclei whose colour becomes more and more diffuse, and whose boundaries become irregular and indistinct. Finally, there will be an increasing number of vacuoles containing

remains of the destroyed cell nuclei. The myelin fibres everywhere undergo the same changes as in the peripheral nerves.

Muscles.

The first effect of cod liver oil in large doses after about two months is to cause proliferation of the sarcolemma nuclei. In the cross-section of each fibre, there will be 4 to 8 nuclei as against the normal 3 to 5. They are symmetrically built and have well-defined outlines, are possibly somewhat more strongly coloured than usual, but look, on the whole, normal. But gradually their appearance changes completely; they swell up, become oval, irregular, bluish grey (H. + v. GIESON); their colour becomes steadily more diffuse. Outlines indistinct, melting away. Finally many of the nuclei disappear entirely.

Simultaneously with these changes in the sarcolemma nuclei, the regressive changes in the muscle fibres begin. The fibres swell up and expand considerably. They are thinly coloured yellowish red or yellowish grey. The striation becomes more pronounced. Protoplasm threads which in increasing numbers crowd out the old muscle fibres, grow out the sarcolemma nuclei. These threads are coloured yellowish red — in vitamin deficiency they are more bluish red.

The regressive changes appear first in the outer layers of the individual muscles or groups of muscles, in the neighbourhood of vessels, nerves and sinews. Then they push in, leaving smaller and smaller sections of muscle between.

The processes in the thick muscle masses are for a long time limited to less conspicuous changes in the nuclei, and slight resorption atrophy of the mass of muscle tissue. Not until much later are they permeated with protoplasts in thicker layers.

In the heart muscle, the changes take place in exactly the same way as in the other muscles. The greatest changes are present in the outer layer of the wall of the right ventricle; the left ventricle with its thick masses of muscle is usually less affected.

Bone system.

In the bone system, the changes are exceedingly characteristic. The bones are thickened and massive, and have a thick cortex, but a large marrow cavity. The Röntgen plate shows eradication of the bone structure; indistinct outlines everywhere, but little calcium density. Under the periosteum, a layer of osteoid tissue which may appear in considerable quantity, especially on the upper half of the spina tibiæ. This layer accompanies the periosteum when the latter is removed from the bone, and is granulated, brittle, and only partially calcified. The old cortex gradually loses more of its calcium, and sections of it may be entirely resorbed, causing spontaneous fracture, which has not here the same character as in rickets. Dislocation of the broken parts is not so great here, a circumstance which can certainly be ascribed to the support given to the site of fracture by the surrounding, half calcified new tissues. The process resembles arthritis deformans (Fig. 13).

Liver.

Here too there is a marked effect of large doses of cod liver oil. The nucleus changes are the same as in the other tissues. The nuclei of the liver cells turn dark first, swell up, become greyish blue with fluctuating boundaries, and are resorbed; finally there are large numbers of vacuoles in which remains of the nuclei can be found.

Simultaneously there is resorption of the cell protoplasm. At first one sees a scattering of greyish yellow cells with bluish grey nuclei. This is followed by a mosaic pattern of greyish yellow cells with indistinct bluish grey nuclei, and reddish brown cells with darker nuclei. Resorption becomes more and more pronounced in steadily increasing areas. The normal structure of the liver more and more completely obliterated. The tissue becomes permeated with vacuoles, while the dark, resistant cells gradually disappear (Fig. 8).

Kidneys.

Here there are similar changes. The nuclei swell up, turn greyish blue, and are resorbed or disappear entirely, so

that one finds empty canals. The protoplasm turns an uneven, mottled yellowish red colour, due to the progress of resorption. The nucleus changes take place first and most conspicuously in the tubuli contorti, later on in the glomeruli and tubuli recti.

Suprarenal glands.

The same cell changes as in the other organs. Caryolysis sets in earliest and most intensely in the medulla and the external layer of the cortex while the cells in the middle layer are more resistant.

Testis.

The same cell changes as in the other organs.

Regeneration.

When the overdosed rats cease to grow, this is a sign that cell degeneration has begun. If the cod liver oil dose is then reduced to that which fills the physiological requirements for vitamin A, but is below the point at which there are injurious effects, degeneration will cease. The animals again begin to grow, and if degeneration has not gone too far, there will be partial cell restitution.

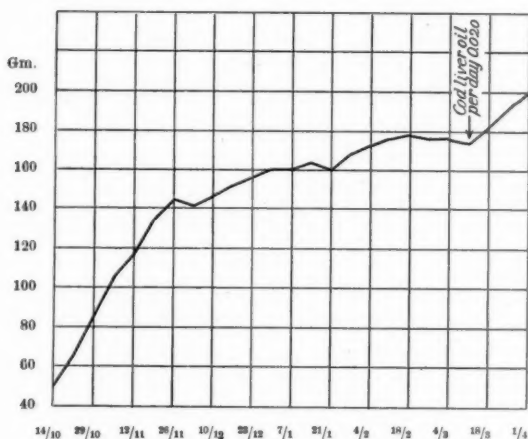
If the cells are more severely injured, growth will be slow, and may even be entirely absent. No cell proliferation. Numbers of cells may be destroyed, and the animals may die even if given a reduced cod liver oil dosage.

Nine animals were given 10 % cod liver oil in the food for from 3 to 8 months, until their growth became irregular and finally ceased. After this they were each given the basic diet lacking vitamin A (mentioned earlier) plus one drop (0.02 gm.) cod liver oil, a dosage which in the earlier series of experiments proved to cover completely the physiological requirements for vitamin A without having any harmful by-effects. As a result, the animals again began to grow, and gained from 0.18 gm. to 1.36 gm. per day, i.e., an average of 0.78 per day.

All the animals were examined under the microscope.

Nerve system.

Overdosed rat no. 5, *curve 1*. Animal killed after having been given one drop of cod liver oil per day for 21 days. The old nerve fibres were thick and swollen, irregular, deficient in myelin. There was either only a thin inner or outer ring of myelin, or the myelin had disappeared entirely. In among the old nerve fibres there was scattered a large number of new nerve fibres with dense, black medullary sheaths. Judging from the stage of their development, they were more than 21 days old (probably 25 to 30 days).



Curve 1. Overdosed rat no. 5.
10 % Cod liver oil 147 days.
0.02 " " " 21 "

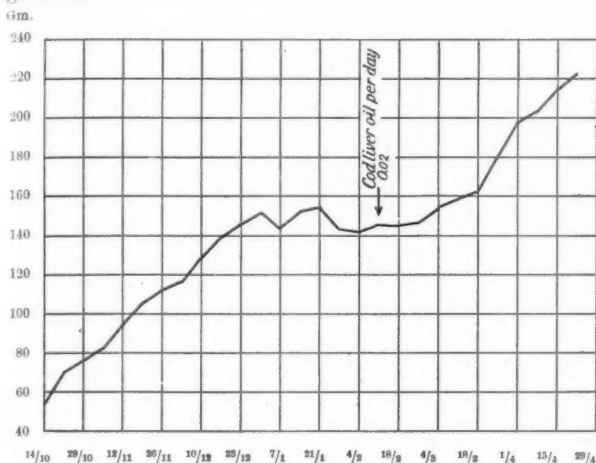
Fairly few active cells (black, WEIGERT stain). The number of nuclei increased in several places. Some are slender, rigid, well-constructed, sharply coloured. Others are flexible, greyish blue, have irregular contours.

Overdosed rat no. 10, *curve 2*. Animal killed after having been given one drop of cod liver oil per day for 56 days. Many new fibres, some of which have uneven, dark, cramped medullary sheaths and others are deficient in myelin. Atypical differentiation, secondary degeneration.

In the medulla oblongata, spotty degeneration with a not very abundant supply of healthy, well-coloured new fibres scattered

among the disappearing remains of the old fibres. Many degenerated ganglion cells with large, irregular, indistinct nuclei and irregular, net-like protoplasm.

Overdosed rat no. 12, *curve 3*. Animal killed after having been given one drop of cod liver oil per day for 92 days. No entirely normal fibres. On the whole, they give an impression of shrunkness. Many of them bluish grey, spotted, irregular. Many deficient in myelin. Atypical differentiation, secondary degeneration.



Curve 2. Overdosed rat no. 10.
10 % Cod liver oil 126 days.
0.02 " " " 56 "

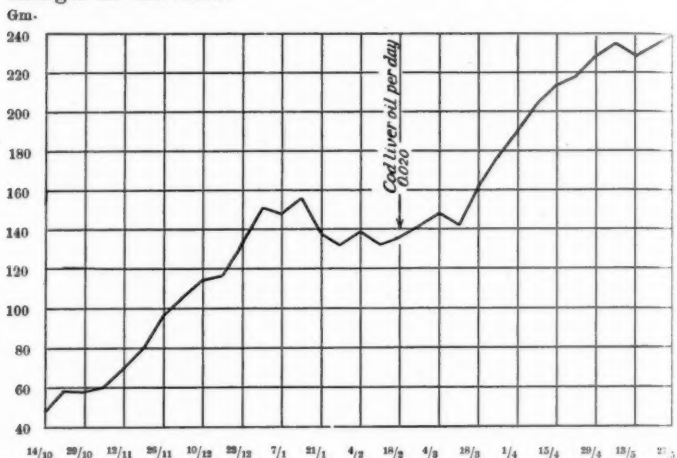
Overdosed rat no. 15. The degenerative changes were more or less in evidence everywhere, but were particularly conspicuous in one of the lateral ground bundles of the spinal column (Fig. 4), and the anterior part of Goll's column.

Muscles.

Overdosed rat no. 5 (one drop of cod liver oil for 21 days). The old muscle fibres thick, swollen, crowded. In some parts, lively cell proliferation and cellular regression with development of bright red protoplasts, but hardly anywhere fully developed new muscle fibres. Here and there, atypical differentiation or pale, undifferentiated masses of cells with remains of the old muscle fibres.

Overdosed rat no. 10 (one drop of cod liver oil for 56 days). Considerable cellular regression. The new threads of protoplasm are thicker, have a bright red-yellow colour, and are in many places packed in bundles corresponding to the old muscle fibres, with the nuclei in the periphery of the bundle — *undoubtedly new muscle fibres* (Figs. 14, 15).

Overdosed rat no. 12 (one drop of cod liver oil for 92 days). Cellular regression to about the same extent as in the previous cases. The new muscle fibres red-yellow or terra cotta. Similar changes in the heart.



Curve 3. Overdosed rat no. 12.
10 % Cod liver oil 126 days.
0.02 " " " 98 "

Liver.

Overdosed rat no. 5. Protoplasm mottled reddish brown and lighter red in colour. Some of the liver cell nuclei swollen, diffuse; others shrunken, deficient in chromatin.

Overdosed rat no. 10. Protoplasm mottled light and dark brown in colour, the nuclei to a large extent dark, with distinct outlines. Some of them bluish grey. They vary greatly in shape and size.

Overdosed rat no. 12. The liver cells everywhere strongly coloured, their outlines distinct. Here, too, there are great variations in size, shape and colour; the liver structure in general greatly changed.

In the *kidneys and suprarenal glands*, similar cell changes.

The microscopic examination shows that cell degeneration ceases, and a partial regeneration takes place when the cod liver oil dose is reduced. In the *muscles and nerves*, regeneration takes place more rapidly than usual. There has been produced a supply of protoplasts capable of developing further, and these rapidly undergo differentiation. But the new cell components are not in the same class as normal ones; many of the fibres undergo atypical differentiation or secondary degeneration.

In the other 5 rats in this group there were changes similar to those described above.

Bone system. Overdosed rat no. 5. Röntgen plate showed the usual changes after 147 days of a 10 % cod liver oil diet. Heavy cortex, large marrow cavity, eradicated bone structure, calcium deficiency. After one drop of cod liver oil for 21 days, the calcium shadow became denser, but still the bone structure was diffuse; a temporary calcium deposit.

Overdosed rat no. 10. After one drop of cod liver oil for 56 days, the Röntgen plate showed a heavy cortex, and a large marrow cavity.

Bone structure sharply outlined, calcium density approximately normal. New bone thinner, regularly outlined, calcified.

Overdosed rat no. 12, similar appearance (Fig. 13 b).

The newly formed bones cannot be broken off with the periosteum, but are firmly attached to the old bone.

The effects of cod liver oil in large doses vary considerably in the different animals, as they probably do with the use of different brands of cod liver oil, too. In order to discover the minimum injurious dose, 8 rats were given 5 % cod liver oil in the diet. After 98 days, growth had become irregular in them all, and 5 rats had lost from 1 to 22 gm. in weight. The cod liver oil dose was then reduced to 2 % for 49 days. All the animals gained from 7 to 33 gm. in weight. Each animal gained an average of 0.4 gm. per day. The dose was further reduced to 1 % for 91 days. The animals still gained weight, but more slowly — on an average, 0.24 gm. per day. They were Röntgen-rayed, and all had a similar appearance: thick cortex, large marrow cavity, new

bone tissue over the shin bone. All the outlines, however, were sharp, and the bone structure distinct. Bone deposits denser, calcified. Recovery.

The minimum injurious dose of cod liver oil lies between 2 % and 5 % of the diet.

A rat weighing	50 gm.	eats about	4.00 gm.	per day	(17)
» » »	100	» » »	7.00	» » »	»
» » »	200	» » »	11.00	» » »	»

Considering the medium size, we find that the rats do not endure as much as 3.5 gm. cod liver oil per kg. body weight; however, they begin to gain weight again when the dose is reduced to 1.4 gm. per kg. If the limit for the medicinal dose is put at 1.00 gm. per kg. body weight, one is taking no risks whatever.

There is no doubt that cod liver oil in large doses can have an injurious effect. But the injury is caused slowly, and is easy to control. In a rat, the injury takes from 4 to 18 months or longer to appear. In the human, this corresponds to from 3 to 15 years. Cod liver oil is not a strong poison of the kind that is appropriate for suicide, nor is it a habit-building drug which tempts one to abuse of it. It is an excellent medicine which can be used without fear within reasonable limits. An ordinary scale, which should be part of the equipment of every nursery, is sufficient to give the necessary security. It is a general rule that every food that has an important function to perform in the living organism, also has limits which must not be exceeded if its beneficial activity is to continue. AGDHUR's publication proves the necessity of a more detailed acquaintance with the influence of the various foods and drugs on the conditions of cell life.

One obtains an entirely incorrect picture of the disease if one considers the organs individually, and presents as a disease of the organ what is really an affection of every single cell. It is equally wrong to attach the greatest importance to the final catastrophe and allow the pathogenesis to remain in the background.

A real understanding of the pathological processes presupposes a thorough knowledge of the forms of development of cells and protoplasts. As long as this fact is not clearly recognized, no other conception of the degenerative cell diseases can be expected than that which I have criticised here, viz., a disorderly collection of subjective opinions and unclear, arbitrary conclusions, without inner connection, with hardly a single clear, consistent argument.

For excellent advice and guidance during my work, as well as for unlimited access to the Institute's animal material, I am deeply indebted to Prof. E. POULSSON. To F. KOLLE, Ph. D., I am also indebted for his aid with the illustrations. He has drawn Figures 1, 14 and 15.

Resumé.

The vitamin A requirements are in definite proportion to the body weight, and increase as the animal grows. In rats, the physiologically sufficient dose is about 0.05 gm. of a good quality cod liver oil per kg. body weight. But since the vitamin content of different brands of cod liver oil vary, the necessary dosage will not always be the same.

If the diet is deficient in vitamin A, there will be general cell degeneration. *The chromatin in the cell nuclei is decomposed and diffused into the protoplasm. In the nerve fibres, the myelin is decomposed and diffused into the axis-cylinders. Under the microscope, affinity with haematoxylin is visible in all the organs, while there is little or no picric acid. The liquid capacity is diminished and the tissues shrink.*

When there is complete lack of vitamin A, degeneration is rapid, irregular, mottled (like complete destruction), and the animals die with acute loss of weight. Resorption of the solid tissue components ceases early in the period of degeneration. There is no cell proliferation, no production of protoplasm, no evidence of lively cell activity.

Vitamin A in quantities less than what corresponds to 0.01 gm. cod liver oil per kg. body weight modifies the type of

degeneration. The disease will be protracted. Some of the tissue cells change into protoplasts, all of which soon undergo atypical differentiation. There will be *no cell division and no production of new healthy protoplasm*. Tissue resorption takes place simultaneously in the entire mass of cells, but becomes slower and slower as the degeneration progresses. The weight may remain constant for several weeks, and then sink slowly before the animal dies.

Degeneration also develops in this manner when the animals are kept on barley and water. Barley contains sufficient quantities of vitamin A to retard degeneration, but not enough to cause lively cell activity.

When the animals are given vitamin A in *doses corresponding to from 0.015 to 0.05 gm. cod liver oil per kg. body weight*, protoplasts capable of further development will be produced, and nucleus proliferation gets under way. Protoplasm gathers around the nuclei, and the newly developed protoplasts crowd out the old tissue components. This is the process of cellular regression. These new protoplasts have to some extent the ability to differentiate anew, and will do so if the animals are given enough cod liver oil to cover the physiological requirements for vitamin A.

There will be cellular regression and the production of protoplasts capable of further development if the animals are given bran in addition to barley — 18 % bran in Mac Collum's rickets diet.

When the animals, at the beginning of the degeneration period, are given enough cod liver oil to cover the physiological requirements, some of the cells will partly recover their earlier powers. If degeneration has been absolute, new protoplasts must first be produced, and the formation of new tissue elements *will then take the time usually required for the different tissues*. New nerve fibres take 9 days, temporary calcium deposits 14 days, and fully developed muscle fibres 2 or 3 months.

When vitamin deficiency has caused only *cellular regression*, the protoplasts speedily undergo differentiation, and the

time of development is reduced by as long as it takes to produce new protoplasts. There may be completely developed myelin fibres before 6 days have gone, temporary calcium deposits in the bones after 6 days, and new muscle fibres after one or two months.

The new tissue components are not as stabile as normal ones. Some of them undergo atypical differentiation, others secondary degeneration. When the protoplasts do without the required supply of vitamin A for too long a time, they undergo atypical differentiation, and either lose the capacity for new differentiation, or are destroyed entirely.

The histological process in rickets is cellular regression; this appears when the cells are subjected to an injurious influence strong enough to destroy the stability of the differentiated tissues, but not strong enough to kill the cells.

Cellular regression is a universal phenomenon which may be due to disturbances in nutrition, endocrine disturbances, infections, intoxications; nor is there anything to prevent one from supposing that clinical rickets may also be due to other causes than vitamin deficiency. But there is surely no reason to doubt that it is the vitamin deficiency that is the most important factor.

Cod liver oil in *large doses (more than 1.4 gm. per kg. body weight)* causes cell degeneration of quite another type. *The liquid capacity is increased*, and all the tissue components swell up. This takes place first in the cell nuclei. Toward the end there is general oedema. *The chromatin in the nuclei and the myelin in the medullary sheaths are resorbed spontaneously without noticeable previous division.*

Microscopically, fuchsin and picric acid are dominating, while the haematoxylin can be seen less and less.

In all the differentiated tissues there is cellular regression. If the cod liver oil dose is reduced, the cells partially recover their earlier powers. The newly produced protoplasts undergo renewed differentiation, and the development of the differentiated tissues takes a correspondingly shorter time. The newly

developed tissue components are less stable than the normal ones. Some of them undergo atypical differentiation, others secondary degeneration.

List of Illustrations.

- Fig. 1. Transposition of fats. Axis-cylinders and neurilemma nuclei give a black fat reaction. Medullary sheaths lack myelin. Vitamin deficiency for 49 days. WEIGERT stain, $\times 156$.
- " 2. Diffuse resorption of myelin. No black neurilemma nuclei. Vitamin insufficiency for 47 days. WEIGERT stain, $\times 156$.
- " 3. Degeneration of spinal column with destruction focussed in one of the posterior ground bundles. Vitamin deficiency for 49 days. WEIGERT stain, $\times 40$.
- " 4. Degeneration of the spinal cord. Viewed from one lateral ground bundle. 10 % cod liver oil for 126 days, 0.02 gm. per day for 140 days. WEIGERT $\times 45$.
- " 5. Degeneration of the spinal cord, most pronounced in the posterior ground bundles. Rickets diet for 122 days. Cod liver oil for 7 days. WEIGERT $\times 45$.
- " 6. Degeneration of the spinal cord. Multiple vacuoles. Rickets diet for 99 days. WEIGERT $\times 57$.
- " 7. Degeneration of the liver. Light parts with pale grey nuclei most severely affected. Rickets diet for 112 days. H. v. GIESON $\times 183$.
- " 8. Degeneration of the liver. Liver structure eradicated. Few even approximately normal nuclei. 10 % cod liver oil for 190 days. H. v. GIESON $\times 183$.
- " 9. Regeneration of the nerves. Cross-section of new myelin fibres among old degenerated ones. Rickets diet for 21 days. Cod liver oil for 6 days. WEIGERT $\times 380$.
- " 10. Regeneration of the nerves. Cross-section of new myelin fibres among old degenerated ones. Basic diet lacking vitamin + 0.002 gm. cod liver oil per day for 28 days. 0.02 gm. per day for 6 days. WEIGERT $\times 380$.
- " 11. Röntgen plates, enlarged to twice the natural size.
- a) Vitamin deficiency for 35 days. Incipient irregular calcium resorption below the epiphyseal line.
 - b) Same animal after 7 days cod liver oil. Advanced calcium resorption.
 - c) Same animal after 14 days cod liver oil; temporary calcium deposit. A band of calcium visible over the epiphyseal line.
 - d) Same animal after 35 days cod liver oil. Recovery.

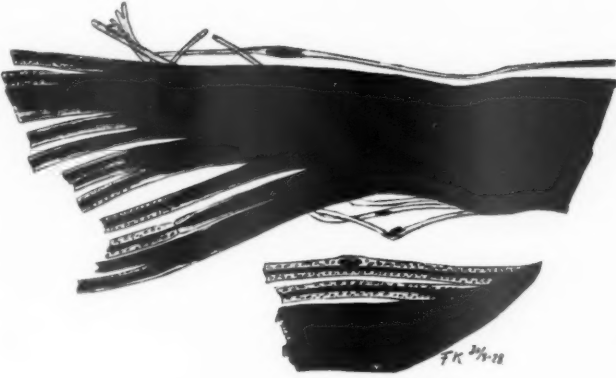
Fig. 12. Röntgen plates.

- a) Rickets diet for 28 days. Calcium resorption in the neighbourhood of epiphyseal line. Tibia.
 - b) Same animal after 6 days cod liver oil. Temporary band of calcium over the epiphyseal line.
 - c) Severe rickets for 123 days.
 - d) Same animal after 80 days cod liver oil. Recovery, with pronounced deformity.
- * 13. Röntgen plates.
- a) 10 % cod liver oil for 396 days. Severe hyperplasia of periosteum, with destruction of upper anterior part of tibia. Femur, massive cortex, large marrow cavity with spots of calcium.
 - b) 5 % cod liver oil for 98 days, 2 % for 49 days, 1 % for 91 days. Recovery. Consolidated spontaneous fracture of uppermost third of the tibia. Periosteum deposits calcified.
- * 14. Regeneration of the muscles. Cross-section. Old muscle fibres, yellowish green, new ones, red. Muscle of the upper fore-leg. 10 % cod liver oil for 126 days. 0.02 gm. cod liver for 91 days. H. v. GIESON $\times 82$.
- * 15. Regeneration of the muscles. Same animal. At a), threads of protoplasm can be seen growing through the old fibres. At b), new muscle fibres arranged in bundles in longitudinal section. Three weight curves.

Bibliography.

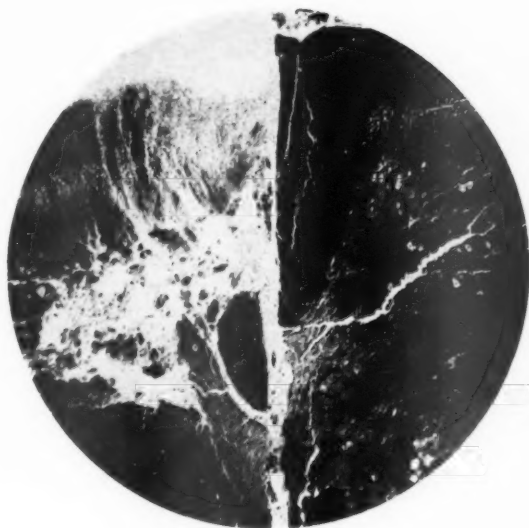
1. AGDUHE, E., The changes in the heart through the presence of cod liver oil in the food. *Acta Paediatrica* 1926.
2. PALMGREN, A., Inneholder medisntran giftstoffer? *Tidens Tegn* nr. 100. 1926.
3. POULSSON, E., Inneholder medisntran giftstoffer? *Tidens Tegn* nr. 104. 1926.
4. —, De la vitamine A. *La Presse Medicale* nr. 14. 1924.
5. —, Bemerkungen über fettlösliche Vitamine und Sterilität (habituellen Abort). *Münchener med. Woch.* 1927 nr. 16.
6. PCULSSON, E. og WEIDEMANN, G., Torskelevertranens og andre fiskeoljers vitamininnhold. *Tidsskrift for kjemi og bergvesen.* Nr. 2. 1925.
7. HÖYER, A., Changes in the heart through the presence of cod liver oil in the food. *Acta Paediatrica* 1926.
8. TAKAHASHI, NAKAMIYA, KAWAKAMI, KITASATO. *Scient. Papers of the Inst. Phys. and Chem. Res.* no. 32 June 1925. Tokyo.
9. HENRIKSEN, P., Nye undersøkelser over nerveregenerasjon. *Tillegshäfte til Norsk Mag. f. Lægev.* nr. 6. 1913.

10. HENRIKSEN, P., Cultivation of nerve tissue. *Acta Chir. Scand.* 1919.
11. —, Transverse striation and its relation to degenerative and regenerative changes of the muscles. *Acta Chir. Scand.* 1924.
12. —, Cellulære forandringer som følge av vitaminhunger. *Norsk Mag. f. Lægev.* nr. 3 og 6. 1925.
13. —, Arvelige sykdomsanlegg. *Tidsskr. f. d. n. Lægefor.* nr. 16. 1926.
14. —, Arvelige sykdomsanlegg—generell celledegenerasjon. *Tidsskr. f. d. n. Lægefor.* nr. 10. 1927.
15. —, De generelle celledegenerasjoner. *Tidsskr. f. d. n. Lægefor.* nr. 18. 1927.
16. KLOSE & VOGT, Klinik und Biologi der Thymusdrüse. *Beiträge zur klin. Chir.* Bd. 69. 1910.
17. DONALDSON, The rat. Philadelphia. 1924.
18. KIHN, B., Zur patholog. Anatomie der experimentellen Avitaminosen. *Enzyklopädi der klin. Medizin.* Berlin 1927.
19. DURANTE, G., Nerfs. *Manuel d'histologie pathologique.* Cornil et Ranvier. Paris 1907.
20. —, Anatomie pathol. des muscles. *M. d'hist. patol.* Paris 1902.
21. POULSSON, E. og LÖVENSKJOLD, H., The quantitative determination of vit. D. *Biochemical Journal.* Vol. XXII no. 1. 1928.

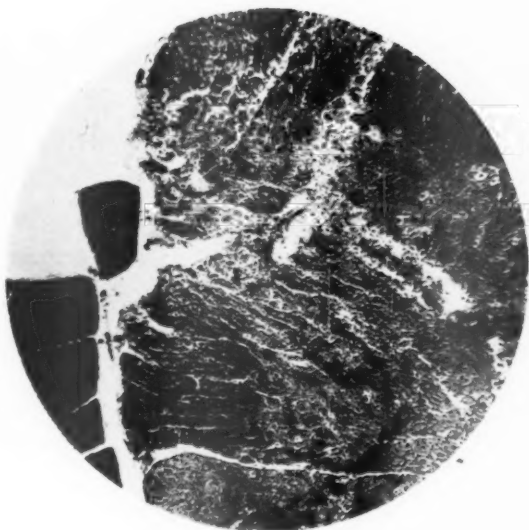


P. Henriksen



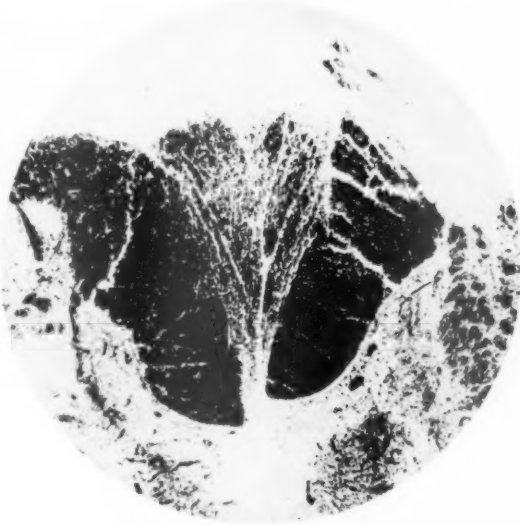


3.



4.



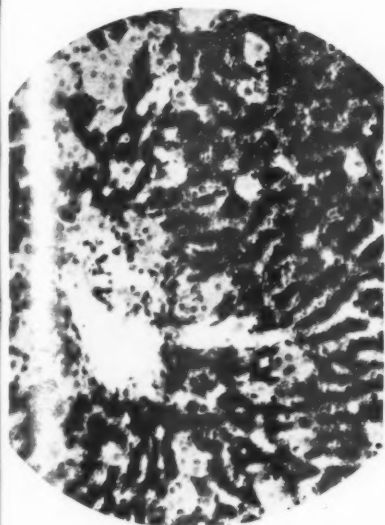


5.

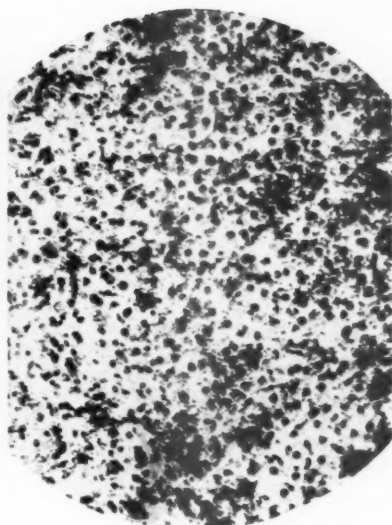


6.

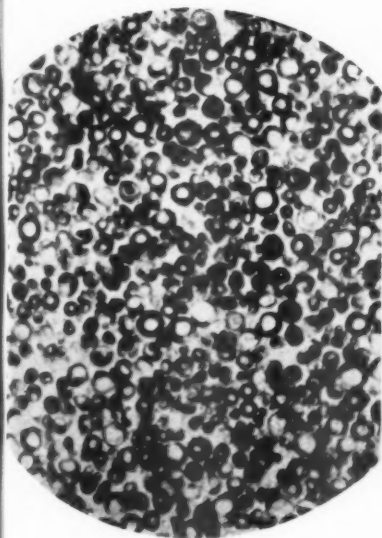




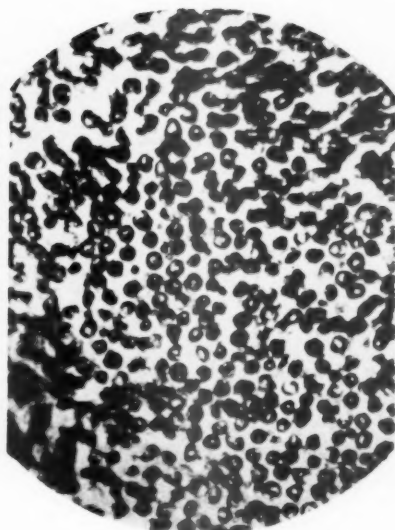
7.



8.



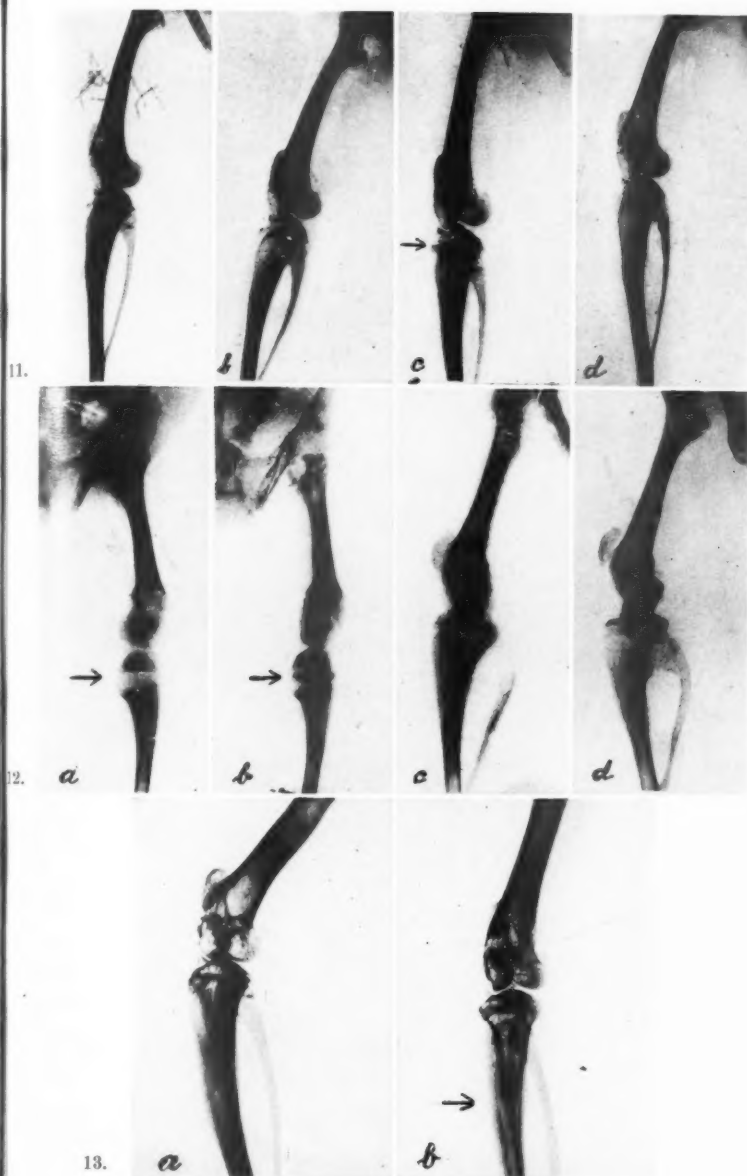
9.

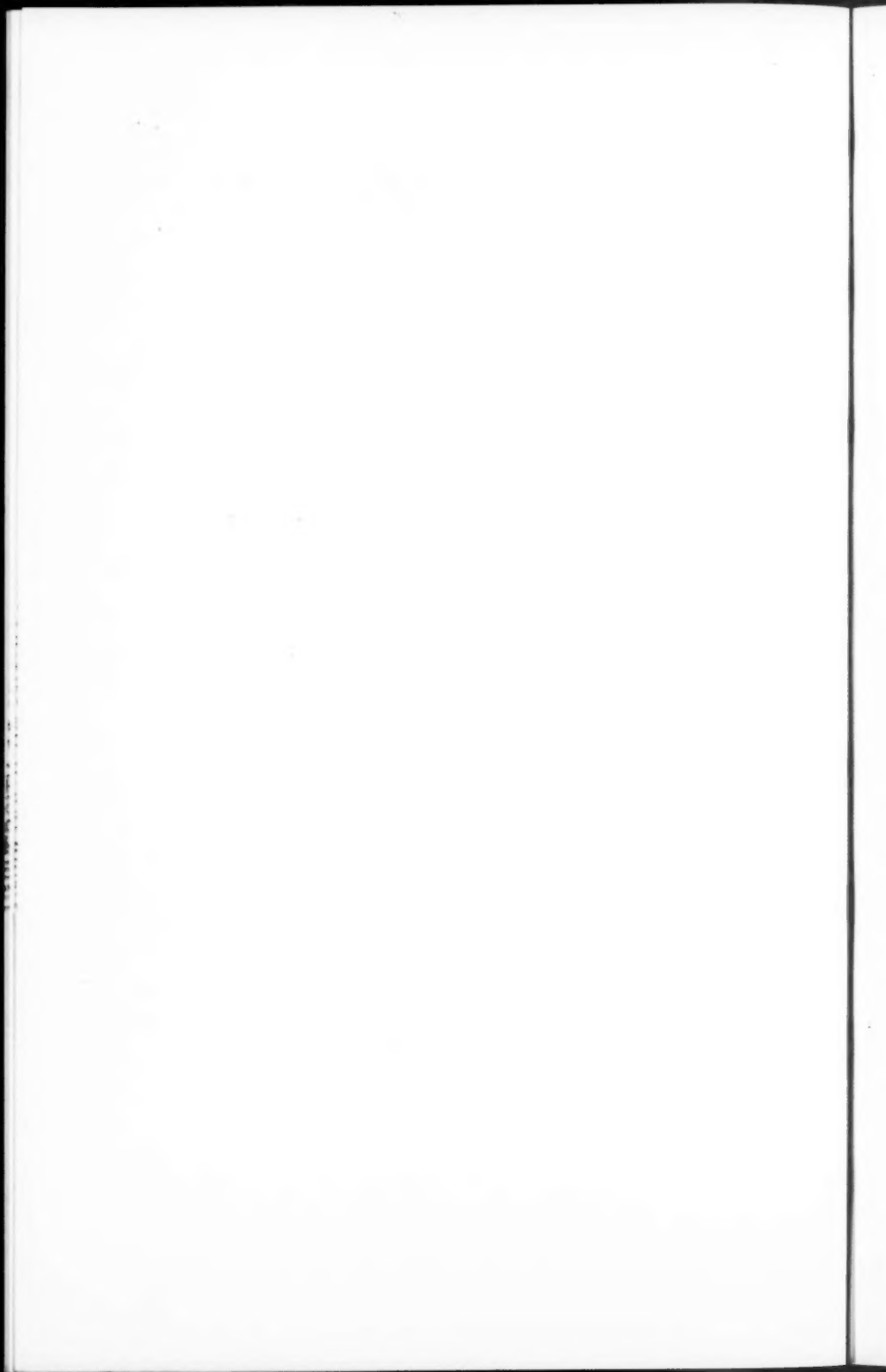


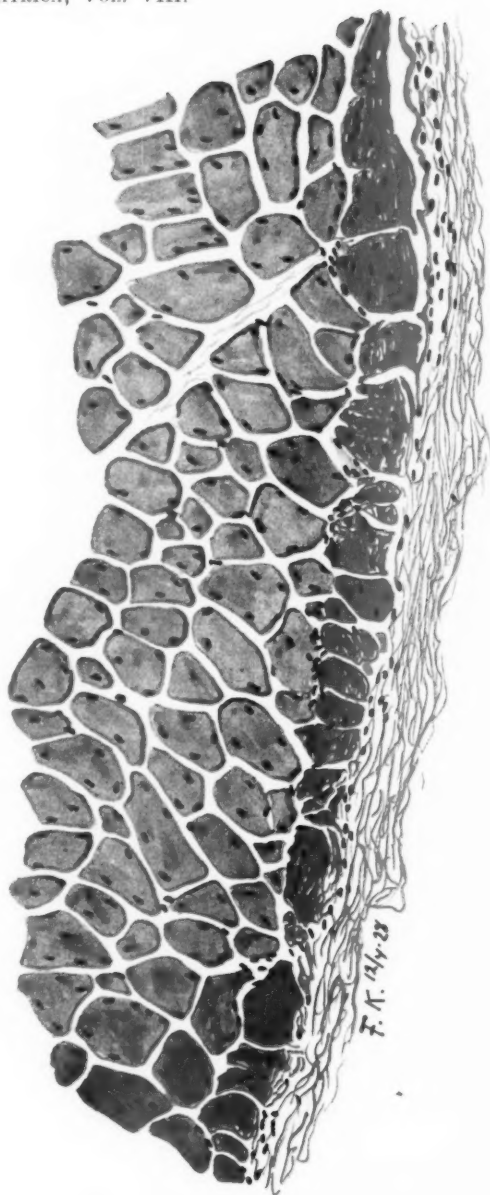
10.

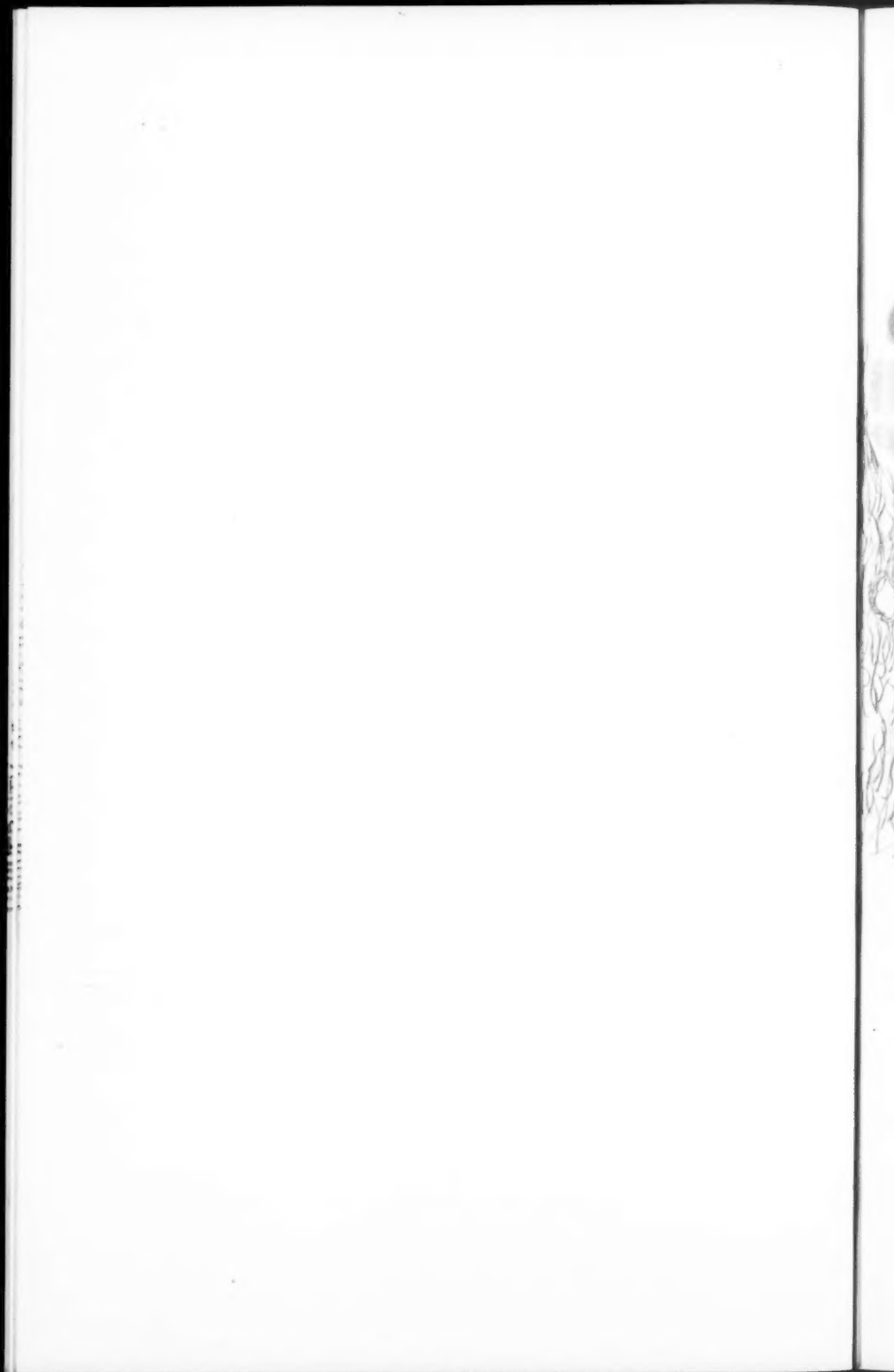
11.

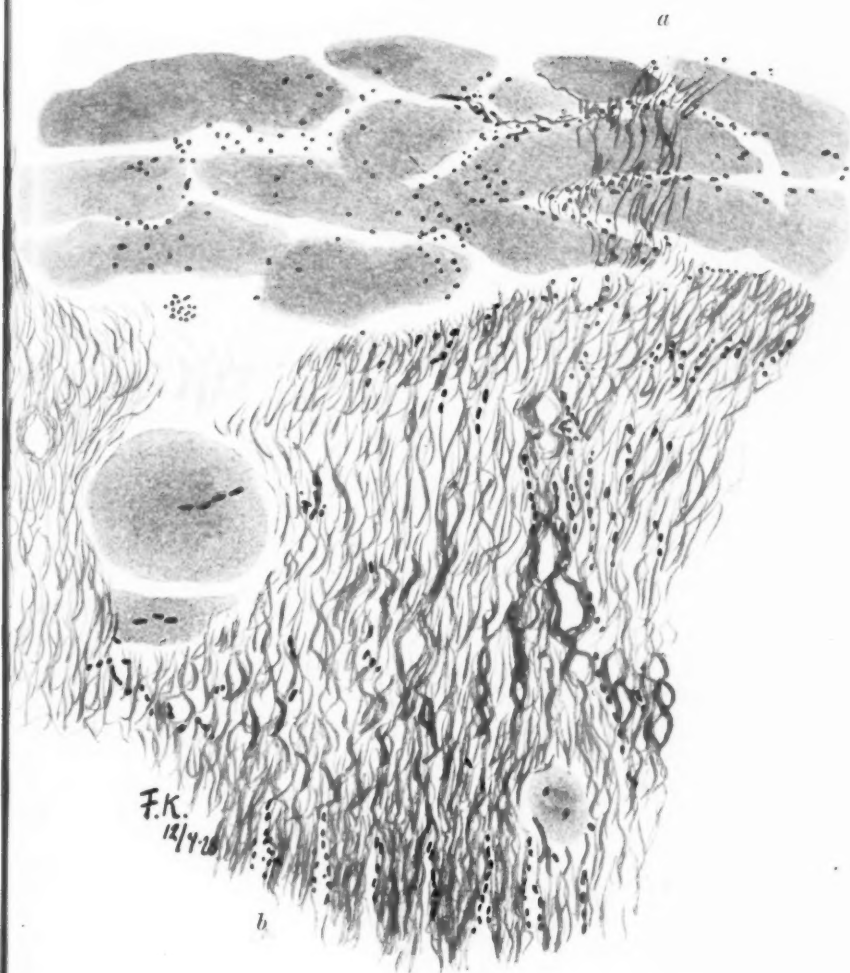
12.











[illegible]

AUS DER PÄDIATRISCHEN KLINIK DES KAROLINISCHEN INSTITUTES IM
ALLGEMEINEN KINDERHEIME (ALLMÄNNA BARNHUSET) ZU STOCKHOLM,
CHEF: PROFESSOR I. JUNDELL, UND DER PATHOLOG. ABTEILUNG II DES
KAROLINISCHEN INSTITUTES, CHEF: PROFESSOR H. BERGSTRAND.

Schädigungen, besonders des Herzens, durch antirachitische Mittel.¹

Von

C. W. HERLITZ, I. JUNDELL und F. WAHLGREN.

In den allerletzten Jahren sind einige Beobachtungen gemacht worden, welche geeignet sind, den Verdacht zu erwecken, dass Lebertran für den Organismus nicht, wie man früher geglaubt hat, ausschliesslich nützlich ist. Diese Beobachtungen sind hauptsächlich bei Versuchen an Mäusen, Ratten, Kälbern, Hunden und anderen Versuchstieren gemacht worden.

Schon in den Jahren 1922 und 1924 veröffentlichten MOURIQUAND und MICHEL Untersuchungen an Meerschweinchen, aus welchen hervorgeht, dass Lebertran unter gewissen Umständen schädlich wirken kann. SUZUKI fand 1925, dass Lebertran unter gewissen Umständen eine schädigende Wirkung bei Ratten verursachen kann (Fettdegenerationen im Myocard). Im selben Jahre veröffentlichten TAKAHASHI und NAKAMIYA eine Untersuchung, welche folgendes ergeben hat. Aus Lebertran kann mit gewisser Methodik in 0,1 %-iger Ausbeute ein Stoff gewonnen werden, das von ihnen so genannte Biosterin, welcher sehr aktiv und besonders reich an A-Vitamin ist. Bei Prüfung der wachstumsfördernden Kraft dieses Biosterins, das also zirka 1000 Mal so viel A-Vitamin enthält als Lebertran, fanden TAKAHASHI und NAKAMIYA, dass zwischen 0,000001 und 0,000015 Gram nötig sind, um das Wachs-

¹ Untersuchung in Anschluss an eine Arbeit von I. JUNDELL und J. BILLING, welche später veröffentlicht werden wird.

tum von weissen Ratten zu fördern bzw. die schädliche Wirkung einer A-vitaminfreien Grundkost bei ihnen aufzuheben. Die geringste Menge Biosterin, die nötig war, um die Tiere am Leben zu erhalten, war 0,000001 Gram. Am wichtigsten in diesem Zusammenhange sind indessen die Ergebnisse der genannten Forscher hinsichtlich der schädlichen Wirkungen des Biosterins. Sie fanden, dass grössere Dosen Biosterin zum Tode der Versuchstiere führten. Eine subkutane Injektion von 0,75—0,125 Gram Biosterin (ungefähr die 100,000-fache zur Lebenserhaltung bzw. zum Wachstum nötige Minimummenge) tötete die Ratten in einigen Stunden bis Tagen. Die 10000-fache für die Lebenserhaltung nötige Minimumdosis, also 0,01 Gram, pro Tier und Tag tötete die Tiere in 10 bis 33 Tagen. Diese Menge Biosterin (0,01 Gram) würde für ein Kind von 6 Kilogram Gewicht 0,5 Gram Biosterin pro Tag entsprechen, was nach dem oben Gesagten auch $\frac{1}{2}$ Kilogram Lebertran pro Tag entsprechen würde. Die Versuche an Mäusen und Hunden fielen in ähnlicher Weise aus. So zum Beispiel starb ein Hund, welcher 0,14 Gram Biosterin pro Tag und Kilogram Körpergewicht erhalten hatte, am 29. Versuchstage. Ein anderer Hund, welcher 0,093 Gram pro Tag und Kilogram erhalten hatte, starb am 45. Lebenstage. Je kleinere Mengen die Ratten und Hunde erhielten, je länger blieben sie am Leben. Immer aber entsprachen die schädlichen Biosterinmengen, welche binnen einigen Wochen zum Tode der Tiere führten, $\frac{1}{2}$ —1—1 $\frac{1}{2}$ Kilogram Lebertran pro Tag, falls man sie für Säuglinge und Kleinkinder umrechnen würde. Die Läsionen, welche TAKAHASHI und NAKAMIYA fanden, waren: Lähmungen der hinteren Extremitäten, Krämpfe, Blutungen in verschiedenen Organen und Fettdegenerationen, das Letztere speziell in der Leber. Bei Versuchen mit einem aus Seegras isoliertem Biosterin erhielten TAKAHASHI und NAKAMIYA dieselben Ergebnisse wie mit dem aus Lebertran isolierten Biosterin.

In den Jahren 1925 und 1926 erschienen die Mitteilungen AGDUHRS. Seine Versuche sind so angeordnet, dass sie die Wirkung von während längerer Zeit gegebenem Lebertran zeigen. Es handelt sich also bei TAKAHASHI und NAKAMIYA um akute

Vergiftungserscheinungen, bei AGDUHRS Untersuchungen um kranke Einwirkung. AGDUHR verteilte seine Versuchstiere (Mäuse) in 7 Serien. Alle Tiere bekamen als Grundkost weisses Brot (aus Weizenmehl, Wasser, Hefe und gewöhnlichem Kochsalz gebacken). Für die meisten Tiere wurde diese Grundkost wenigstens während eines Teiles der Versuchszeit durch Zusatz von 1,9 % von McCOLLUMS Salzmischung verbessert. Die Tiere seiner Serie I bekamen ausschliesslich die Grundkost. Die Tiere der anderen Serien bekamen ausserdem teils 0,1 kcm Lebertran pro Tier und Tag, teils je nach der Gruppe verschiedene Zusätze, wie aus dem folgendem Arbeitsplan AGDUHRS hervorgeht.

Serie I: Grundkost

» II:	»	+	Lebertran	
» III:	»	+	»	und Citronensaft
» IV:	»	+	»	Citronensaft, Hafer, Käse, Butter, Hefe.
» V:	»	+	»	» Hefe, Ei.
» VI:	»	+	»	» Lecithin.
» VII:	»		erhitzt bei 90° C. während 10 Tage + Lebertran.	

Die Tiere wurden im Allgemeinen im Alter von zirka 3—4 Wochen auf einen der genannten Diätformen gestellt. Mit Ausnahme von den Tieren der Gruppe VII, welche im Alter von 1—4 $\frac{1}{3}$ Monaten starben, erreichten die übrigen Tiere einen Alter von 6—14 Monaten, ehe sie getötet wurden. Bei der Sektion und der histologischen Untersuchung des Herzens fanden sich mehr weniger ausgesprochene Veränderungen folgender Art: Pigmentatrophie, einfache Atrophie, vacuoläre Degeneration oder hyaline Degeneration der Herzmuskelzellen; kleine Blutungen im Myocard; mehr weniger ausgesprochene Bindegewebswandlung des Myocards; Trombenbildungen, Verdünnung der Herzwände und Erweiterungen der Ventrikelhöhlen. Bei gewissen Tieren nur gewöhnliche Muskelatrophie und kleine Zellinfiltrationen in der Herzmuskulatur.

Gegen AGDUHRS Versuche kann folgendes eingewendet werden. Die Kostaätze in den Serien I, II, III sind vielleicht (in Serie VII mit Sicherheit) arm an Vitaminen von der einen oder anderen Art. Sie sind eventuell als Mangeldiäten zu bezeichnen, weshalb die Ergebnisse dieser Serien nicht leicht

zu beurteilen sind mit Hinsicht auf die Ursache der beobachteten Schädigungen. Hinsichtlich der Kotsätze V und VI kann man nicht ausschliessen, dass andere Teile der Kost als der Lebertran (Eigelb, Lecithin?, siehe gleich unten) schädigend wirken können. Nur die Kost IV ist wahrscheinlich als vollständig zu bezeichnen, und bemerkenswerter Weise ist auch die Serie IV diejenige, wo die Tiere die geringsten Veränderungen zeigten. Überhaupt benutzt AGDUHR in der Untersuchung, von welcher hier die Rede ist, nur syntetische Kotsätze, nicht solche, welche nach den Erfahrungen der Tierzüchter als für die Tiere geeignet sind, wie dies mit der von uns benutzten Normalkost der Fall ist (siehe Seite 451).

Eine andere wichtige Bemerkung bezüglich der AGDUHRschen Versuche ist, dass es nur für die Serie II Kontrolltiere giebt. Für diese Serie II bildet nämlich die Serie I die Kontrolle. Fassen wir diese beiden Serien als Einheit zusammen, so haben wir hier einen Versuch, wo ein Teil der Tiere eine gewisse (aber *möglicherweise unvollständige*) Kost und der andere Teil genau dieselbe Kost, aber mit Zusatz von Lebertran erhält. In den anderen Serien existieren solche Kontrollen nicht. In allen Serien ausser Serie IV ist es also diskutabel, ob der Lebertran an und für sich schädigend wirkte, oder ob die Kost schon ohne Lebertran geschädigt hätte.¹

¹ Wenn AGDUHR in einer späteren Diskussion mit HÖJER (siehe Acta Paed. Band VII, Heft. 3/4, 1928) behauptet, er habe auch für die Serien III—VII Kontrollen, obwohl er um Raum zu ersparen das Vorhandensein und die Untersuchung von diesen Kontrollen nicht erwähnt habe, so wird man über die Genauigkeit verwundert, mit welcher er in seiner, 91 Druckseiten und 27 Bilder an 12 Extraseiten umfassenden, Publikation jedes Wort davongesiebt hat, das jemandem eine Ahnung geben könnte, dass er hier mit Kontrolltieren gearbeitet hätte. Und eigentlich ist es auch garnicht verständlich, weshalb er hier mit Kontrollen arbeiten sollte. AGDUHRs Absicht war, wie er selbst sagt, gar nicht die Wirkung des Lebertranks an und für sich zu studieren, sondern seine Absicht war zu studieren, wie verschiedenen zusammengesetzte Kotsätze auf Tiere einwirken, die teils trainiert wurden, teils untrainiert waren. Es handelt sich also bei AGDUHR teils um Tiere, die trainiert wurden, und teils, als Kontrollen, um Tiere, die, auf derselben Kost stehend, sich nicht körperlich anstrengten. Dass AGDUHR in derselben Diskussion mit HÖJER angiebt, er habe später den ganzen Versuch wieder

Von grossem Interesse in diesem Zusammenhange sind auch die Untersuchungen von einigen russischen Forschern über die Bedeutung von Eigelb und Cholesterin für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse, Untersuchungen, die uns aber bekannt wurden, erst nachdem unsere eigenen Arbeiten weit fortgeschritten waren. Diese russischen Untersuchungen sind von ganz besonderem Wert, wenn wir uns erinnern, dass einer von uns (JUNDELL) gezeigt hat, dass Eigelb für die Behandlung und Prophylaxe der kindlichen Rachitis beinahe ganz so wirksam ist wie Lebertran.

Schon 1908 zeigte IGNATOWSKI, dass Kaninchen, welche zur vegetabilischen Kost »tierische« Substanzen erhielten, Veränderungen aufwiesen, vor allem in den Aortagefässen und in der Leber, aber auch in den Nieren und den Nebennieren. IGNATOWSKI meinte, dass diese Veränderungen von dem »tierischen« Eiweiss verursacht seien. STAROKADOMSKI bestätigte 1909 diese Untersuchung. Er fand aber ausserdem, dass vor allem Eigelb schwere Gefässchäden bei Kaninchen verursachte, und zwar besonders Intimaverdickungen und Fettinfiltrationen in den Gefässwänden. STUCKEY prüfte 1910 diese Ergebnisse nach; er fand, dass Fleischsaft, Eiereiweiss und Milch bei Kaninchen beinahe keine schädigende Einwirkung auf die Gefässwände ausübten, während dagegen Eigelb sehr ausgeprägte Veränderungen von dem genannten Typus verursachten. STUCKEY prüfte viele andere Pflanzen- und Tierfette, aber diese

holt (*dieser repetierte Versuch ist doch bis heute nicht publiziert*) und zwar mit Verwendung von Kontrollen, ist ja erfreulich, entkräftigt aber nicht die hier dargestellte Kritik. Übrigens haften AGDUHRS hier referierter Untersuchung andere Mängel bei. Die Tiere jeder Serie lebten in einem Käfig zusammen. Es konnte deshalb nicht kontrolliert werden, welche von den Tieren den ihnen zu Brotstückchen gegebenen Lebertran zu sich nahmen und welche ihn nicht nahmen. Viele Tiere haben sich sicher für die folgende, nicht lebertranhaltige Nahrung gespart, was jeder weiss, der beobachtet hat, wie die Tiere gern den Lebertran vermeiden. Diese Bemerkung wird nicht entkräftet, dadurch, dass AGDUHR behauptet, er habe in einem neuen Versuch mit der Kost II (also bei einer an und für sich wahrscheinlich mangelhaften Kost und nicht bei den anderen Kostsätzen) jedes Tier in einen Käfig für sich gehalten und habe die fixierten Mengen Lebertran »per Os« gegeben.

verursachten, praktisch genommen, keine Veränderungen bei Kaninchen (das Eigelb enthält ja sehr verschiedene Fettarten). Indessen fügt STUCKEY hinzu, dass Tiere, welche Gehirnschubstanz erhielten, krankhafte Veränderungen zeigten. ANITSCHKOW und CHALATOW glaubten, aus den letztgenannten Untersuchungen den Schluss ziehen zu können, dass die schädigende Komponente im Eigelb und in der Gehirnschubstanz unter den zu der Cholesteringruppe gehörenden Stoffen zu suchen sei. Dies besonders auch deshalb, weil die anderen Lipoiden und besonders das Lecithin, an welche man sonst denken könnte, nach Untersuchungen von WESSELKIN, Kaninchen nicht schädigen. ANITSCHKOW und CHALATOW bestätigten diese Annahme in einem wichtigen Versuch. Sie gaben Kaninchen 0,5—0,9 Gram reines Cholesterin pro Tag und fanden dabei dieselben Schädigungen, die durch Eigelb verursacht werden können. Dieselben Schädigungen wie bei Kaninchen konnten auch bei Merschweinchen hervorgerufen werden, dagegen nicht bei Ratten.

Fügen wir ausserdem hinzu, dass MELLANBY im Jahre 1924 dafür gewarnt hat, Menschen Lebertran in grossen Mengen zu geben, weil dadurch Herzerscheinungen (»tachycardia und cardiac discomfort«) hervorgerufen werden können, so haben wir alles erwähnt, was vor Anfang unserer eigenen Untersuchungen (im Juli 1927) in der Litteratur vorlag, das von Interesse ist in der hier vorliegenden Frage.

Während des Ganges unserer Untersuchungen sind nun aber eine Reihe Mitteilungen erschienen, welche für uns von Interesse sind. Zuerst ist zu erwähnen, dass MALMBERG im Jahre 1928 2 Säuglinge beobachtet hat, denen Lebertran gegeben worden war und bei welchen er bei der postmortem-Untersuchung Myocardveränderungen nachweisen konnte, die er in bestimmten Zusammenhang mit der Lebertranmedication stellt. Hierzu kommen einige Mitteilungen über die schädigende Wirkung von bestrahltem Ergosterin. Im Jahre 1927 teilte PFANNENSTIEL mit, dass halberwachsene Kaninchen sterben, wenn man ihnen grosse Mengen Vigantol giebt, und 1928 fand er, dass 2 Tropfen Vigantol (Vigantol ist bekanntlich eine 1 %-ige Lösung von bestrahltem Ergosterin in Sesamöl), Kaninchen täglich

während längerer Zeit gegeben, schwere Kakerxie und schwere Magendarmstörungen bei den Tieren verursachen. Ungefähr gleichzeitig (in den Jahren 1927 und 1928) fand REYHER bezw. REYHER und WALKHOFF, dass verschiedene, ultraviolettbestrahlte Substanzen (Milch, Eigelb, Plasmon u. a.) sowie Vigantol (in Mengen von 2 Tropfen, das heisst weniger als 1 mgm bestrahltes Ergosterin), Mäusen und Meerschweinchen täglich verfüttert, nach verschieden langer Versuchszeit pathologische Veränderungen bei den Versuchstieren veranlassten. Es handelte sich ausser um Kalkablagerungen am Knochen um Kalkablagerung in inneren Organen (z. B. Herz, Nieren), Blutzerfall und nephrotische Nierenveränderungen. Übrigens hatte SPINKA schon im Jahre 1924 gefunden, dass Mäuse, welche man mit ultraviolettbestrahlter Butter füttert, in 7 bis 9 Tagen sterben, ohne dass an den Tieren ein pathologischer Befund konstatiert werden kann. Im Jahre 1928 teilen KREITMAIR und MOLL Versuche mit, bei welchen verschiedene Tierarten mit kolossalen Mengen Vigantol behandelt wurden. Mäuse, welche täglich 1—5 mgm bestrahltes Ergosterin in Form von Vigantol erhielten, starben nach 20—6 Tagen; Ratten, welche 5—10 mgm pro die erhalten hatten, starben nach 15—10 Tagen; Kaninchen bei Gaben von 2—10 mgm pro die in 28—10 Tagen; Katzen bei Gaben von 5—20 mgm täglich in 35—14 Tagen. Die Patologisch-anatomischen Veränderungen bestanden vor allem in Sclerosierungen mit Kalkablagerungen in Gefässwänden, Herzmuskel, Intercostalmuskeln, Nieren und an anderen Orten, ausserdem Milzatrophy. KREITMAIR und MOLL meinen, dass ihre Versuche nicht so zu deuten sind, dass man bei Menschen Vergiftungen zu befürchten braucht. Dies weil die therapeutische Wirkungsbreite so gross ist. Sie setzen die antirachitische Dose für Ratten bei zirka 0,0001 mgm pro die an, während die toxische Dose grösser als 1 mgm ist. Mit diesem Ausgangspunkte würde die toxische Dose für erwachsene Menschen mehr als 100 mgm pro die sein und für Säuglinge 10 mgm pro die. FISCHL und EPSTEIN gaben Kaninchen während 6 Wochen 5 Tropfen Vigantol 2 Mal täglich. Sie fanden ähnliche Veränderungen, wie KREITMAIR und MOLL

gefunden hatten, und sie betonten besonders die starken Verkalkungen der Wände der Aorta sowie die Verkalkungen in anderen Organen, besonders der Leber. Auch WENZEL und W. HEUBNER haben mit bestrahltem Ergosterin (Vigantol bzw. Präformin) Schädigungen bei Tieren erhalten.

BAMBERGER und SPRANGER, welche versuchten, die Lichtbehandlung bei tuberkulösen Kindern durch Vigantol zu ersetzen, behandelten 11 tuberkulöse Kinder mit Vigantol während 5—18 Tage. 6 Kinder erhielten 20—30 mgm Ergosterin pro Tag, die anderen erhielten 5—8 mgm pro Tag. Bei 8 Kindern trat eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes ein. In 10 Fällen traten Nierenläsionen auf. Die tuberkulösen Prozessen zeigten in ein Paar Fällen deutliche Verbesserungen. WISKOTT, JOCHIMS und v. PFAUNDLER beobachteten Darmstörungen bei Kindern, welche Vigantol erhalten hatten. WURZINGER beobachtete ebenfalls Magen- bzw. Darmerscheinungen bei 3 Kindern, welche Vigantol erhalten hatten.

Von sehr grossem principiellen Interesse sind die Untersuchungen von ALFRED HESS und LEWIS. Diese Forscher fanden, dass sowohl Vigantol als das amerikanische Ergosterinpräparat Acterol bei Kindern eine Hypercalcämie herbeiführen können, eventuell bis zu 17 mgm %. Schon eine tägliche Zufuhr von 0,5—5 mgm bestrahltes Ergosterin pro die, also Mengen, die den gewöhnlichen therapeutischen Dosen entsprechen oder viel geringer als diese sind, können nach 50—80 Tagen, zuweilen sogar nach 7—10 Tagen eine Hypercalcämie hervorrufen. Konstant fanden HESS und LEWIS diese Hypercalcämie, wenn nicht rachitische Kinder mit aktiviertem Ergosterin behandelt wurden. In der Regel blieb diese Hypercalcämie klinisch latent. Zuweilen äusserte sich aber die pathologische Hypercalcämie auch mit klinischen Störungen. Diese Störungen gleichen denjenigen, die durch zu hohe Dosen Parathyreoideahormon hervorgerufen werden (Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Blässe; zuweilen Zeichen von Nierenreizung). HESS und LEWIS betrachten die Hypercalcämie als die Ursache der genannten klinischen Symptome und die Hypercalcämie selbst als der Ausdruck einer echten Hypervitaminose.

Einige Verfasser (ADAM, HEUBNER, DEGKWITZ, BAMBERGER-SPRANGER) denken eher an toxischen, unspezifischen, in den Präparaten vorhandenen Nebenprodukten als Ursache der beobachteten Schädigungen.

Eigene Untersuchungen.

Als wir unsere eigenen Untersuchungen anfangen, war die schädliche Wirkung des Lebertrans noch diskutabel; unbeantwortet war die Frage, welcher Bestandteil des Lebertrans es eigentlich war, der den eventuellen schädigenden Einfluss ausübte. Nach der Entdeckung von der Rolle des Ergosterins in der Rachitispathologie fragten wir uns, ob es nicht gerade diese Substanz, bestrahlt oder unbestrahlt, sein könnte. Auch haben wir uns gefragt, ob nicht auch die direkte Sonnen- und Quartzlampenbestrahlung schädliche Wirkung ausüben kann.

Ehe wir auf die Einzelheiten unserer Versuche eingehen, sei hervorgehoben, dass die vorliegende Arbeit, soweit dieselbe sich auf pathologisch-anatomische Verhältnisse bezieht, nur eine vorläufige Mitteilung ist, wozu kommt, dass wir hier von den pathologischen Veränderungen hauptsächlich die Herzveränderungen erwähnen. Pathol. anatomische Details werden später von einem von uns (WAHLGREN) behandelt werden. Hinsichtlich der Technik ist zu erwähnen, dass nie mehr als 5 Tiere in demselben Käfig waren und dass die verschiedenen Serien und die verschiedenen Gruppen derselben Serie isoliert von anderen Tieren gehalten wurden. Alle Tiere wurden während der ganzen Versuchszeit wenigstens einmal wöchentlich gewogen.

Serie A.

Unsere erste Untersuchungsserie, Serie A, umfasst 40 Mäuse, welche beim Beginn des Versuches 24—28 Tage alt waren. Alle diese Tiere wurden auf eine Grundkost, »die Normalkost«, gestellt, von welcher die Tiere nach Belieben essen konnten. Diese Kost bestand aus:

- 1) Laue ungekochte nicht abgerahmte Milch,
- 2) Weisses frisches Brot mit Milch oder Wasser gebacken,
- 3) Dampfpräpariertes Haferkorn.

Von den 40 Tieren erhielten 10 (die Tiere 1—10) keine Zugabe zu dieser Grundkost; 15 Tiere (die Tiere 11—25) erhielten ausser der Grundkost 0,1 kbc_m Lebertran pro Tag und Tier. *Der Lebertran wurde ihnen immer in das Maul mit besonderer kontrollierter Normaltropfflasche oder Pipette eingetropf.* Die 15 letzten Tiere der Serie (die Tiere 26—40) erhielten ausser der Grundkost 0,002 mgm bestrahltes Ergosterin pro Tier und Tag in Form von Vigantol.

Ehe wir in der Beschreibung des Versuches weiter gehen, müssen wir einige Details über die Vigantoldosierung geben. Jede Dosierung des bestrahlten Ergosterins muss — sei es dass es sich um klinische oder um tierexperimentelle Untersuchungen handelt — unsicher werden, so lange nicht ein internationelles Standardisierungsprinzip verwendet wird bei der Darstellung von Präparaten, welche bestrahltes Ergosterin enthalten. Wie ADAM, VOLLMER und andere betont haben, zeigen die verschiedenen Handelspräparate bedeutende Unterschiede in ihrer antirachitischen Effektivität, was vor allem dem Umstand zuzuschreiben ist, dass die Effektivität im hohen Masse von der Dauer der Bestrahlungszeit und von der Konzentration der bestrahlten Ergosterinlösungen abhängt (HOTTINGER).

Bei der Dosierung des Ergosterins für die Mäuse haben wir die Versuchsergebnisse WINDAUS' beobachtet, welche später von GYÖRGY bestätigt wurden. Diese Forscher fanden, dass *Ratten*, welche zu der rachitogenen Kost STEENBOCKS N:o 2965 täglich 0,0025 mgm bestrahltes Ergosterin erhielten, von Rachitis verschont blieben. Wir haben aber auch die Ergebnisse HOTTINGERS in Betracht genommen, welcher fand, dass so kleine Dosen wie 0,00001 mgm täglich für *Ratten* antirachitisch wirksam waren. Wir wünschten für unsere Untersuchungen kleine Ergosterindosen zu wählen, die aber doch nicht zu klein sein könnten, um wachsende *Mäuse* sicher gegen Rachitis zu schützen, die aber auch nicht allzu tief unter denjenigen Mengen reichten, welche bei Menschen in Frage kommen. (0,002 mgm Ergosterin entspricht, wenn man das Gewicht der Mäuse zu durchschnittlich 25 Gram setzt, 0,5 mgm Ergosterin für 6 Kilogram Körpergewicht. Die gewöhnliche therapeutische Dosis für Säug-

linge wird ja zu 2—4 mgm bestrahltes Ergosterin = 5—10 Tropfen des 1 %-igen Vigantols täglich gesetzt.) Wir wählten aus diesem Grunde für unsere *Mäuse* 0,002 mgm bestrahltes Ergosterin pro Tag und Tier. Zur Verwendung kam das Mercksche Präparat Vigantol, welches eine 1 %-ige Lösung von bestrahltem Ergosterin in Sesamöl ist. Das Vigantol wurde so verdünnt, dass die gewünschte Tagesdosis Ergosterin in einem Tropfen der Lösung vorhanden war. Die Verdünnung wurde mit demselben Sesamöl hergestellt, welches von der Fabrik für die Darstellung des Vigantols verwendet wird und welches diese Fabrik wohlwollend zu unserer Verfügung stellte.

Hinsichtlich der Dosis 0,1 kbcm Lebertran pro Tag und Maus = 24 kbcm Lebertran für ein Gewicht von 6000 Gram, so würde diese Menge ja ziemlich hoch sein im Vergleich mit den Mengen, welche für Kinder therapeutisch gewöhnlich verwendet werden. Horrent sind sie aber gewiss nicht, denn Dosen von entsprechender Grösse kommen vor, sowohl bei ärztlicher Ordination als noch öfter, wenn Lebertran ohne ärztliche Ordination genommen oder gegeben wird.

Wir gehen jetzt zu der näheren Beschreibung des Versuches in der Serie A und fangen mit den *Tieren Nr. 1—10* an, welche ausschliesslich unsere Normalkost erhielten. Das Körpergewicht der Tiere lag zu Anfang des Versuches zwischen 7 und 9 $\frac{1}{2}$ Gram. Eines der Tiere starb plötzlich eine Woche nach Anfang des Versuches. Die Sektion zeigte eine Bronchitis. Histologische Untersuchung wurde hier nicht ausgeführt. Ein zweites Tier zeigte nach einiger Zeit einen Tumor an einem Beine. Es wurde nach 7 $\frac{1}{2}$ Monaten getötet und wurde nicht sezziert. 2 Tiere wurden getötet 4 $\frac{1}{2}$ Monate nach Anfang des Versuches und wogen dann 19 bzw. 21 Gram. (Hier wie sonst bei unseren Versuchen wurden die Tiere mit Kloroform getötet und wurden die Organe in eine Mischung von 5 % Formalin und gesättigter Wasserlösung von Sublimat zu gleichen Teilen gebracht.) Bei histologischer Untersuchung des Herzens (besonders der Kammerwände) dieser zwei Tiere konnte nichts pathologisches entdeckt werden. Auch sonst

wurde nichts abnormes bei diesen Tieren entdeckt. Die 6 übrig gebliebenen Tiere wurden 11 $\frac{1}{2}$ Monate nach Anfang des Versuches getötet. Sie hatten dabei ein Gewicht zwischen 29 und 37 Gram. Die Tiere waren anscheinend bei bester Gesundheit. Bei histologischer Untersuchung des Herzens, der Leber, der Milz, der Nieren und eines Stückes der Schenkelmuskulatur wurde nichts bemerkenswertes gefunden.

Diejenigen Tiere der Serie A, welche ausser der Normalkost Lebertran erhielten und welche die Nummern 11—25 haben, wogen beim Anfang des Versuches zwischen 7 und 11 Gram. Eines der Tiere starb 2 $\frac{1}{2}$ Wochen nach Beginn des Versuches; es wurde nicht sezirt. Ein anderes Tier erkrankte 4 Monate nach Beginn des Versuches und wies bei der Sektion eine Pleuritis auf. 2 Tiere, welche 37 Tage nach Anfang des Versuches immer noch bei bester Gesundheit zu sein schienen und 15 bzw. 18 Gram wogen, wurden zu dieser Zeit getötet. Die Kammerwände ihrer Herzen wurden histologisch untersucht, zeigten aber nichts was mit Sicherheit als abnorm bezeichnet werden konnte. Dasselbe war der Fall mit 2 weiteren Tieren, welche 2 Monate 7 Tage nach Anfang des Versuches bei einem Körpergewicht von 20 bzw. 23 Gram getötet wurden. 3 weitere Tiere, anscheinend ganz gesund, wurden erst nach 4 Monaten getötet bei einem Körpergewicht von bzw. 22, 20 und 24 Gram. Das Herz von zwei dieser drei Tiere zeigte keine auffallende pathologisch-anatomische Veränderungen, während das Herz des dritten Tieres in der Muskulatur der linken Kammerwand an einigen Stellen nahe der Spitze leichte, aber sichere Veränderungen aufwies; es fanden sich nämlich hier herdförmige Muskelzellendegeneration sowie Anschwellung und Proliferation von interstitiellen Bindegewebszellen. Von den übriggebliebenen Tieren wurden 4 nach 9 Monaten getötet; sie wogen dabei bzw. 31, 39, 26 und 25 Gram. Zwei von diesen Tieren sahen gesund aus und ihre Herzmuskulatur zeigte keine sicheren Veränderungen. Die zwei übrigen aber waren in der letzten Zeit abgemagert und waren weniger lebhaft als die übrigen Tiere; sie hatten kein subkutanes

Ödem. Ihr Herz zeigte bei histologischer Untersuchung ungefähr dieselben Veränderungen als die soeben beschriebenen. Die 2 letzten Tiere von den fünfzehn der »Lebertrangruppe« der Serie A wurden in ziemlich schlechtem Zustande 10 1/2 Monate nach Anfang des Versuches getötet. Sie waren in den letzten 2 Wochen stark abgemagert und wogen jetzt 15 bzw. 17 Gram. Ödeme waren nicht vorhanden; die Tiere bewegten sich weniger als gewöhnlich und ihre Extremitäten konnten sie nicht recht tragen. Das Herz beider Tiere zeigte ungefähr dieselben pathologisch-anatomischen Veränderungen: herdförmig vorhandene, meist um die Herzspitze lokalisierte regressive Veränderungen der Muskelzellen, Proliferation und Vermehrung des Bindegewebes im Myocard; fleckenweise ausserdem sparsame Kalkablagerung; die regressiven Herde in der Muskulatur und die Bindegewebsvermehrung waren um die Gefässe des Myocards am stärksten ausgesprochen.

Wir gehen nun zu den 15 Tieren der Serie A über, welche ausser der Normalkost Vigantol erhielten und welche die Nummern 26—40 trugen. Sie wogen bei Beginn des Versuches 7—12 Gram. Eines dieser Tiere starb 11 Tage nach Beginn des Versuches und wurde nicht sezirt. 2 Monate nach Beginn des Versuches wurden 4 der anscheinend gesunden Tiere getötet; sie wogen dabei 17—23 Gram. Ihr Herz zeigte keine pathologischen Veränderungen. Weitere 2 Tiere wurden nach einer Versuchszeit von 4 1/2 Monaten getötet; sie wogen dabei 19 bzw. 22 Gram. Die Kammerwände des Herzens zeigten auch bei diesen bei mikroskopischer Untersuchung nichts bemerkenswertes. 1 Tier starb nach 7 Monaten an Sepsis. 1 Tier wurde getötet in sterbendem Zustand auch nach 7 Monaten; es hatte in den letzten Tagen die paretischen Beine nach sich gezogen; histologische Untersuchung von Herz, Leber und Milz zeigte nichts pathologisches. 8 1/2 Monate nach Anfang des Versuches erkrankte noch 1 Tier mit den soeben erwähnten klinischen Symptomen; es wog dabei 23 Gram; bei pathologisch-anatomischer Untersuchung beobachtete man in der Muskulatur der Herzkammerwände zahlreiche kleine Herde, in denen die Muskelzellen regressive Veränderungen zeigten, und wo deut-

liche, fleckenweise hervortretende Bindegewebsvermehrung zu sehen war. Zu ungefähr derselben Zeit (8 $\frac{1}{2}$ Monate nach Anfang des Versuches) wurde 1 anscheinend gesundes Tier, welches 26 Gram wog, getötet; es zeigte ungefähr dieselben soeben beschriebenen Veränderungen. Es blieben 3 Tiere übrig, welche 11 Monate nach Anfang des Versuches getötet wurden; sie wogen dabei bezw. 15, 18 und 19 Gram; sie waren in der letzten Zeit stark abgemagert und waren im sterbenden Zustand, als sie getötet wurden. Ödeme konnten nicht entdeckt werden. Das eine von diesen drei Tieren zeigte bedeutende Veränderungen im Myocardium, ausserdem sah man an einigen Stellen gleich unterhalb des Endocards in der Nähe der Herzspitze lokale Leukozyteninfiltrate; die Leber zeigte nichts abnormes, auch nicht die Nieren. Das Herz des zweiten Tieres zeigte sich nur leicht geschädigt; man konnte nur unbedeutende regressive Veränderungen in den Muskelfasern und kleine Bindegewebsnarben im Myocardium beobachten. Das dritte Tier zeigte sehr starke Veränderungen; die ganze Herzkammerwand war stark verdünnt und von grossen Bindegewebschwieneln durchsetzt; grosse Herde, in denen die Muskelzellen regressive Veränderungen zeigten, fanden sich hie und da; sowie Vermehrung der Adventitiazellen um die Gefässe des Myocards; ausserdem kamen Verkalkungsherde im Myocardium vor, und an einigen Stellen wurde besonders beobachtet, dass die Gefässwände mit Kalk inkrustiert waren.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Serie A
(siehe Tabelle I).

Die Serie umfasst 40 Mäuse, welche unsere an Seite 451 angegebene Normalkost erhielten. Es giebt keine Veranlassung zu vermuten, dass diese Normalkost in irgendwelcher Hinsicht als eine Mangelkost bezeichnet werden kann oder als eine die Tiere in irgend welcher Weise schädigende Nahrung.

1) Von der Kontrollgruppe, 10 Tiere, die Tiere Nr. 1—10 umfassend, welche während des Versuches ausschliesslich die

Tab. I. [Serie A.]

Serie	Kost	Zugabe pro Tag u. Tier	Tier Nr.	Zahl d. Mon. nach Anfang des Versuches												
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A.	"Nor- mal"	Keine	1													○
			2													○
			3													
			4													○
			5													○
			6					○								
			7													
			8													○
			9					○								○
			10													○
		0,1 Kbm Lebertran	11									○				
			12					○								
			13		○											
			14			○										
			15				+									
			16			○										
			17									○				
			18									+				
			19		○											
			20				○									
			21											⊕⊕		
			22													
			23										+			
			24											⊕⊕		
			25													
		0,002 mgm bestrahlt. Ergosterin	26													
			27		○											
			28					○								
			29		○											
			30		○											
			31					○								
			32							○						
			33												+	
			34										++			
			35											⊕⊕		
			36													
			37									++				
			38		○											
			39												++	
			40													

○ = keine Veränderungen.

+ = mässige

++ = starke

⊕⊕ =

auch Kalkeinlagerungen.

Normalkost bekamen, wurden 2 nach einer Versuchszeit von $4\frac{1}{2}$ Monaten und 6 nach einer Versuchszeit von $11\frac{1}{2}$ Monaten getötet. Die histologische Untersuchung von Herz, Leber, Milz und Nieren dieser Tiere zeigte nichts pathologisches. 2 Tiere kamen nicht in Betracht.

2) Von den 40 Tieren der Serie erhielten 15, die Tiere Nr. 11—25, eine Zugabe von 0,1 kcm Lebertran pro Tier und Tag.

2 der Tiere wurden getötet nach 37 Tagen

2 » » » » » 67 »

3 » » » » » 4 Monaten

4 » » » » » 9 »

2 » » » » » $10\frac{1}{2}$ »

2 » » starben an Krankheiten, die nicht von Lebertran verursacht waren.

Die mikroskopische Untersuchung betraf nur das Herz.

Diejenigen 4 Tiere, welche nach 37 bzw. 67 Tagen getötet wurden, zeigten keine Herzveränderungen. Nur bei einem derjenigen 3 Tiere, welche nach 4 Monaten getötet wurden, fanden sich Herzveränderungen in Form von kleinen Herden in der Kammerwandmuskulatur, in welchen die Muskelzellen regressive Veränderungen zeigten, und wo Bindegewebsvermehrung im Myocard vorhanden war. Von den 4 Tieren, welche nach 9 Monaten getötet wurden, hatten zwei Herzveränderungen von dem soeben genannten Typus; klinisch war nur Abmagerung konstatiert worden. Die 2 Tiere endlich, welche nach $10\frac{1}{2}$ Monaten getötet wurden, zeigten Veränderungen von soeben beschriebener Art, hier aber bedeutend stärker ausgesprochen; ausserdem kamen hier Kalkablagerungen im Myocardium vor; diese beiden Tiere waren stark abgemagert (Gewicht zuletzt 15 bzw. 17 Gram); auch hier waren subkutane Ödeme nicht vorhanden.

Wir fanden also, dass 0,1 kcm Lebertran pro Tag, Mäusen gegeben, nach einigen Monaten Herzveränderungen verursacht.

3) Von den Tieren der Serie A erhielten 15, die Tiere Nr. 26—40, eine Zugabe zur Normalkost von 0,002 mgm bestrahltes Ergosterin (in Form von Vigantol) pro Tier und Tag.

4 von den Tieren wurden getötet nach 2 Monaten

2 » » » » » » 4 1/2 »

1 » » » » » » 7 »

2 » » » » » » 8 1/2 »

3 » » » » » » 11 »

3 » » » starben an Krankheiten, die nicht von Vigantol verursacht waren.

Bei den dieser Gruppe gehörenden Tieren wurde das Herz derjenigen Tiere histologisch untersucht, welche nach 2, 4 1/2 bzw. 8 1/2 Monaten getötet wurden. Bei dem Tiere, welches nach 7 Monaten getötet wurde, wurde Herz, Leber und Milz untersucht. Bei den 3 Tieren, welche nach 11 Monaten getötet wurden, wurden Herz, Leber, Milz und Nieren untersucht.

Bei den insgesamt 7 Tieren, welche nach 2, 4 1/2 bzw. 7 Monaten getötet wurden, wurde nichts pathologisches oder nichts sicher pathologisches gefunden. Im Herzen der 2 Tiere, welche nach 8 1/2 Monaten getötet wurden, fanden wir zuerst die Tatsache, dass die Vigantoltiere dieselben Veränderungen im Myocardium zeigten, welche bei Lebertrantieren vorhanden waren. Von den 3 Tieren, welche nach 11 Monaten getötet wurden, zeigte eines Veränderungen von ungefähr derselben Art; ein Zweites dieselben Veränderungen, aber etwas weniger ausgesprochen, und das dritte die gleichen Veränderungen, aber viel stärker ausgesprochen. Bei diesem dritten Tier fanden wir bedeutende Schädigungen im Myocard in Form von Herden, in welchen die Muskelzellen regressive Veränderungen zeigten, eingesprengten Bindegewebsschwien und herdweise auftretenden Zellenanhäufungen um die Gefässe; ausserdem Kalk-einlagerungen in der Herzmuskulatur.

Dass nicht das im Vigantol eingehende bzw. das zu unserer Verdünnung des Vigantols benutzte Sesamöl die Ursache zu den beobachteten Veränderungen war, haben wir durch

eine besondere Untersuchung nachgewiesen, welche unten näher beschrieben werden wird.

Es hat sich also gezeigt, teils dass das bestrahlte Ergosterin gleichartige Schädigungen verursacht wie der Lebertran, teils dass die Schädigungen, welche durch die hier benutzte Dose Vigantol (= 0,002 mgm Ergosterin pro Tag und Tier) verursacht werden, hinsichtlich des Grades gleich stark oder sogar etwas stärker ausgesprochen sind, als die Schaden, die bei derselben Tierspecies unter sonst gleichen Verhältnissen durch 0,1 kbcn Lebertran pro Tag und Tier verursacht werden. Es stellte sich auch heraus, dass die Mäuse gegen Vigantol individuell sehr verschieden empfindlich waren.

Selbstverständlich sind wir uns voll bewusst, dass Mäuse gegen die schädigende Wirkung des Vigantols viel empfindlicher sein können als der Mensch. Wir wollen indessen hier noch einmal daran erinnern, dass eine Tagesdosis von 0,002 mgm bestrahltes Ergosterin für eine Maus von etwa 25 Gram, falls man pro Kilo Körpergewicht rechnet, einer Dosis von zirka $\frac{1}{2}$ mgm für ein 6 Kilogram wiegendes Kind entsprechen würde. Die therapeutische Tagesdosis gegen Rachitis bei Säuglingen wird im allgemeinen zwischen zirka 2 und 10 mgm angegeben (VOLLMER, ROHMER, WURZINGER, FLESCH u. a.).

Serie B.

Die Grundkost in dieser Serie, welche 45 Mäuse umfasst, die bei Beginn des Versuches 26—33 Tage alt waren, wurde absichtlich so gewählt, dass sie ähnlich war der Kost in AGDUHRS Serie N:o V, mit der Veränderung doch, dass wir den Lebertran nicht mitnahmen, soweit die Kost von uns als Grundkost benutzt wurde.¹ Wegen einer fehlerhaften mündlichen Angabe AGDUHRS, die er später berichtigte, nahmen wir indessen circa 3 mal so viel Eigelb in der Kost als AGDUHR hatte. Wie es sich herausstellte, war dies ein glücklicher Fehler, denn wir können jetzt mit grosser Wahrchein-

¹ Eine andere wichtige Veränderung war, dass — mit Ausnahme des Wassers — jeder besondere Nahrungsbestandteil quantitativ im Nahrungsgemisch bemessen wurde, was in AGDUHRS Kostaätzen nicht der Fall ist.

lichkeit behaupten, dass die relativ bedeutenden Läsionen, welche einige der Kontrolltiere dieser Serie (die Tiere ohne Lebertranbezw. Ergosterinbeigabe) zeigten, gerade dem Eigelb zuzuschreiben sind.

Wir gehen jetzt zur Beschreibung der Untersuchung in der Serie B. Alle Tiere bekamen ad libitum folgende Grundkost (die Bestandteile 2—5 mit Verwendung von ein wenig Wasser zu einem möglichst homogenen Teig geknetet).

1. Wasser
2. Weissbrot auf Wasser gebacken 250 Gram
3. Eigelb 2 Stück
4. Hefeextrakt 12 Gram
5. Mc Collums' Salzmischung 6 „ = ca. 1,9 % des Gewichtes des ganzen Satzes.
6. Zitronensaft.

Der Zitronensaft wurde den Tieren ins Maul mit Normaltropfflasche eingetropft und zwar bekam jedes Tier so viel, dass es mit Hinsicht auf die totale Menge feste Nahrung, welche die Tiere zu sich nahmen, ca. 3 % dieser Nahrung ausmachen würde. Die so hergestellte Kost langt für ca. 60 Tiere während eines Tages.

Von den 45 Mäusen dieser Serie bekamen 15 (die Tiere Nr. 41—55) keine Zugabe zur Grundkost; 15 Tiere (die Tiere Nr. 56—70) erhielten eine Zugabe zur Grundkost von 0,1 kbc. Lebertran pro Tier und Tag; die 15 letzten Tiere (die Tiere Nr. 71—85) erhielten anstatt Lebertran eine Zugabe von 0,002 mgm bestrahltes Ergosterin in Form von mit Sesamöl verdünntem Vigantol (der Lebertran und das Ergosterin in derselben Weise gegeben wie in der Serie A).

Die Kontrolltiere, die Tiere Nr. 41—55 hatten, wie gesagt, keine Zugabe zu der soeben angegebenen Grundkost. Die Tiere wogen bei Beginn des Versuches $7\frac{1}{2}$ —11 Gram. Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung wurde hier nur das Herz untersucht.

6 Tiere starben an Bronchitis, als der Versuch einige Zeit fortgegangen war. 2 Tiere wurden getötet $4\frac{1}{2}$ Monate nach

Beginn des Versuches; sie wogen dabei 21 bzw. 23 Gram. Ihr Herz zeigte bei der mikroskopischen Untersuchung nichts pathologisches. 4 Tiere wurden nach $8\frac{1}{2}$ Monaten getötet; sie wogen dabei 28, 26, 31 bzw. 30 Gram; auch hier konnten im Herzen keine Veränderungen wahrgenommen werden. Die restierenden 3 Tiere wurden nach 11 Monaten getötet, wobei sie 25, 30 bzw. 18 Gram wogen. Zwei von diesen drei Tieren zeigten im Ventrikelmuscard einige wenige, regressive Muskelzellenveränderungen darbietende Herde mit unbedeutender umgebender Vermehrung des Bindegewebes. Das Herz des dritten Tieres zeigte recht bedeutende Veränderungen von vorher beschriebenem Typus mit zahlreichen, regressive Muskelzellenveränderungen darbietenden Partien im Myocard, Bindegewebsschwien und ausserdem hie und da eingelagertem Kalk; die Kammerwand war nicht deutlich verdünnt; kein subkutanen Ödem; dies Tier war in der letzten Zeit etwas abgemagert und war weniger Lebhaft als die übrigen Tiere.

Die Tiere No 56—70, welche eine Zulage von 0,1 kcm Lebertran pro Tier und Tag erhalten hatten. Die Tiere wogen bei Beginn des Versuches zwischen $6\frac{1}{2}$ und 10 Gram.

1 Tier starb wenige Tage nach Anfang des Versuches. Ein zweites Tier lief weg. 3 Tiere wurden getötet 4 Monate nach Beginn des Versuches; ihr Herz zeigte nichts mit Sicherheit pathologisches. 5 Tiere wurden nach $8\frac{1}{2}$ Monaten getötet; sie wogen dabei zwischen 23 und 29 Gram. Von diesen fünf Tieren hatten zwei keine Veränderungen, zwei hatten mässig schwere Myocardveränderungen in Form von zahlreichen, regressive Muskelzellenveränderungen darbietenden Herden in den Kammerwänden und stellenweise bindegewebsumwandelten Partien; ein Tier hatte schwerere Veränderungen und kleine Kalkeinlagerungen. 2 Tiere wurden nach 11 Monaten getötet bei einem Gewichte von 19 bzw. 23 Gram; die Tiere waren in den letzten Wochen recht viel abgemagert; sie sahen stumpf aus und standen unsicher auf den Beinen, zeigten aber keine subkutanen Ödeme; dieselben mässig schweren Veränderungen wie die soeben beschriebenen fanden sich auch im Myocard dieser beiden Tiere. Die 3 letzten der 15 Tiere

dieser Gruppe wurden nach 13 Monaten getötet. Während der letzten 3 1/2 Monate wurde bezüglich dieser drei Tiere eine Veränderung in der Lebertranzugabe gemacht, indem sie anstatt 0,1 kbcm Lebertran pro Tag und Tier 5 Mal so viel, d.h. 0,5 kbcm pro Tag und Tier, erhielten. Diese hohe Dose wurde in der Absicht gegeben, wenn möglich stärkere Herzveränderungen hervorzurufen als diejenigen, die wir schon gesehen, und wenn möglich auch ein subkutanen Ödem von der Art, welche Agduhr beobachtet hatte, zu erzeugen. In diesen letzten 3 1/2 Monaten wurden die drei Tiere zwei Mal in der Woche gewogen. Sie blieben in diesen 3 1/2 Monaten bei ungefähr demselben Gewicht stehen (sie wogen, als sie getötet wurden, bezw. 27, 26 und 30 Gram). Ödeme traten nicht auf, und zu keiner Zeit der letzten 3 1/2 monatlichen Periode war das Gewicht von irgend einem der drei Tiere mehr als 3 Gram niedriger als die soeben angeführten Endgewichte. Die pathologisch-anatomische Untersuchung der drei Tiere zeigte folgendes: zwei der Tiere hatten kleine bis mässige typische Myocardveränderungen, das dritte hatte etwas schwerere Veränderungen; keines der drei Tiere zeigte Kalkherde in der Herzmuskulatur.

Die Tiere N:o 71—85, welche zur Grundkost 0,002 mgm Ergosterin pro Tag und Tier erhielten. Die Tiere wogen bei Beginn des Versuches zwischen 6 und 10 1/2 Gram. Histologisch wurde hier nur das Herz untersucht.

Von diesen 15 Tieren starben 6 an Sepsis, Bronchitis bezw. Pericarditis. 2 Tiere wurden 4 Monate nach Beginn des Versuches getötet und wogen dabei 17 bezw. 19 Gram. Die histologische Untersuchung des Herzens zeigte nichts mit Sicherheit pathologisches. So verhielt es sich auch mit 2 Tieren, welche nach 7 Monaten bei einem Gewicht von 15 bezw. 21 Gram getötet wurden. Nach 8 1/4 Monat wurden 4 weitere Tiere getötet, welche dann zwischen 17 und 20 Gram wogen. Alle diese vier Tiere waren die letzten Wochen etwas abgemagert, sie gingen unsicher und sahen bedeutend schwach aus. Bei einem von ihnen waren die obengenannten Untergangsherde im Ventrikelmyocard sowie unbedeutende Anhäufungen von Zellen besonders um die Gefässe zu sehen. Bei zwei an-

deren dieser vier Tiere waren die Herzveränderungen bedeutend mehr ausgesprochen, indem sich hier, besonders in den rechten Ventrikelwänden, recht bedeutende und zahlreiche Untergangsherde sowie an zahlreichen Stellen bindegewebswandelte Partien in der Herzmuskulatur vorfanden; ausserdem wurde eine beginnende Kalkeinlagerung in der Ventrikelmuskulatur bemerkt. Bei dem vierten dieser Tiere waren im Myocardium kleine Bindegewebsnarben und einige Vermehrung des Bindegewebes um die Gefässe vorhanden. Das letzte der 15 Tiere in der Ergosteringsgruppe der Serie B wog 8 1/2 Monate nach Beginn des Versuches 22 Gram; in den dann folgenden Wochen fiel aber das Gewicht rasch zu 14 Gram ab, das Tier wurde immer schwächer und wurde in sterbendem Zustand 9 Monate nach Beginn des Versuches getötet. Es hatte kein subkutanes Ödem; das Herz zeigte die stärksten Veränderungen, die wir bisher gesehen, obwohl das Tier wie gesagt nur 9 Monate in Behandlung war; die Ventrikelwände, besonders der linken Herzhälfte, waren bedeutend verdünnt; das Myocard des linken Ventrikels war von sehr grossen Bindegewebschwien durchsetzt; in diesen Gebieten waren die Muskelfasern auffallend schmal, schmaler als in anderen Teilen des Myocards; zahlreiche Untergangsherde waren vorhanden, ebenso bedeutende regressive Veränderungen mit Kalkinkrustationen hier und da in den Muskelfasern; ähnliche Kalkeinlagerungen fanden sich auch an einigen Stellen in den Gefässwänden.

Zusammenfassung der Ergebnisse in Serie B
(siehe Tabelle II).

Die Grundkost bestand aus weissem Brot (mit Wasser gebacken), Wasser, Citronensaft, Hefe, Eigelb und McCollums Salzmischung. Nur das Herz wurde histologisch untersucht.

1) 15 Kontrolltiere, die Nummern 41—55, welche keine Zugabe zur Grundkost erhielten. Diejenigen 3 Tiere dieser Gruppe, welche 11 Monate nach Beginn des Versuches getötet wurden, zeigten Herzveränderungen von der Art, welche wir früher in der Serie A gefunden hatten und welche dort durch

Tab. II. [Serie B.]

Serie	Kost	Zugabe pro Tag u. Tier	Tier Nr.	Zahl d. Mon. nach Anfang des Versuches													
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
B.	Keine		41														
			42														
			43					○									
			44					○				○					
			45														
			46												+		
			47									○					
			48									○					
			49											⊕ ⊕			
			50														
			51									○					
			52														
			53												+		
			54														
			55														
	Kost mit Eigelb	0,1 kbcm Lebertran	56									○					
			57														+ ¹
			58					○									
			59											⊕ ⊕			
			60					○									
			61					○									
			62									+					
			63														
			64									+					
			65														
			66									⊕ ⊕		⊕ ⊕			
			67														+ ¹
			68									○					
			69														+ + ¹
			70														
	0,002 mgm bestrahlt, Ergosterin		71														
			72					○									
			73					○									
			74														
			75								○						
			76								○						
			77									+					
			78									+					
			79														
			80									+					
			81									+					
			82														
			83												⊕ ⊕		
			84														
			85														

¹ Die 3 Tiere, welche nach 13 Monaten getötet wurden, erhielten während der letzten 3 1/2 Monate 0,5 kbcm Lebertran pro Tag und Tier, vorher 0,1 kbcm.

die Zugabe von Lebertran bzw. Vigantol verursacht waren. Bei einem dieser drei Tiere waren die Myocardveränderungen recht bedeutend, es fand sich unter anderem Bindegewebsschwien und Kalkeinlagerung.

2) Von den 45 Tieren der Serie bekamen 15, die Tiere Nr. 56—70, Zugabe von Lebertran, 0,1 kbcm pro Tag und Tier zur Grundkost.

3 Tiere wurden getötet nach 4 Monaten

5 » » » » 8 1/2 »

2 » » » » 11 »

3 » » » » 13 »

2 » konnten nicht für die Beurteilung verwendet werden.

Die 3 Tiere, welche 4 Monate nach Beginn des Versuches getötet wurden, und 2 von den 5 Tieren, welche nach 8 1/2 Monaten getötet wurden, zeigten keine Herzveränderungen, während dem die übrigen drei Tiere, die nach der letztgenannten Zeit getötet wurden, mässig schwere Myocardläsionen von früher beschriebenem Typus zeigten; bei einem von diesen (Tier Nr. 66) fanden sich auch Kalkeinlagerungen in der Herzmuskulatur. Diejenigen 2 Tiere, welche 11 Monate nach Beginn des Versuches getötet wurden, waren in schlechtem Allgemeinzustand. Sie wogen 19 bzw. 23 Gram; sie zeigten dieselben Herzveränderungen wie das Tier Nr. 66.

Die 3 Tiere, welche 13 Monate nach Beginn des Versuches getötet wurden, hatten während der letzten 3 1/2 Monate des Versuches 5 Mal so viel Lebertran bekommen als früher, d.h. 0,5 kbcm pro Tier und Tag; sie zeigten mässige bis recht bedeutende Myocardveränderungen von früher beschriebenem Typus, dabei aber keine Kalkeinlagerung.

Die Tiere Nr. 56—70 zeigten also oft ziemlich schwere Läsionen in der Herzmuskulatur. Diese Läsionen waren aber nicht schwerer als bei einem der Kontrolltiere (die Tiere Nr. 41—55).

3) Die letzten 15 Tiere der Serie B, die Tiere Nr. 71—85, welche eine Vigantolzugabe entsprechend einer Menge bestrahltes Ergosterin von 0,002 mgm pro Tier und Tag erhalten hatten:

2 Tiere wurden getötet nach 4 Monaten	
2 » » » » 7 »	
4 » » » » 8 $\frac{1}{4}$ »	
1 » » » » 9 »	
6 » starben an Krankheiten zufälliger Art.	

Die insgesamt 4 Tiere, welche 4 bzw. 7 Monate nach Beginn des Versuches getötet wurden, zeigten bei der Untersuchung des Herzens nichts pathologisches. Diejenigen 4 Tiere, welche nach 8 Monaten getötet wurden, zeigten alle mässige Herzveränderungen von beschriebenem Typus. Das letzte Tier, welches nach 9 Monaten in sterbendem Zustand getötet wurde, hatte sehr ausgesprochene Veränderungen: das Myocard war in grosser Ausdehnung in Bindegewebe verwandelt und zeigte Kalkeinlagerungen. Das Tier war vor dem Tode stark abgemagert. Auch bei diesem Tiere war Ödem nicht vorhanden.

Die Schlussfolgerungen, welche wir aus den Versuchen in der Serie B gezogen haben, sind folgende: Eine Grundkost, Eigelb enthaltend, ist nicht geeignet die schädliche Wirkung von Lebertran oder Ergosterin zu eruieren, weil diese Grundkost an und für sich Herzscheidigungen verursachen kann. Wir nehmen also an, dass es das Eigelb ist, welches in der Grundkost der Serie B die schädliche Wirkung ausgeübt hat (vergleiche hier Seite 447—448).

Es ist von grösstem Interesse zu sehen, dass die Schädigungen, die bei den Kontrolltieren unserer Serie B, wo eine eigelbhaltige Kost verfüttert wurde (und in vielen anderen Serien mit derselben Kost, siehe unten), hinsichtlich der Art denjenigen Schädigungen gleich sind, welche durch Lebertran und Ergosterin verursacht werden. Dies giebt eine weitere Stütze dafür ab, dass der schädliche Faktor bei den genannten Substanzen in der Cholesterin- bzw. cholesterinähnlichen Fraktion zu suchen ist. In diesem Zusammenhang ist noch ein mal daran zu erinnern, dass einer von uns (JUNDELL) in vorhergehenden Untersuchungen den grossen Wert des Eigelbs als Antirachiticum nachgewiesen hat. ALFRED F. HESS und

WINDAUS haben bekanntlich nachgewiesen, dass die antirachitische Wirkung des Lebertrans an die Cholesterinfraktion gebunden ist. Einer von uns (HERLITZ) hat 1927 die antirachitogene Wirkung eines Lebertrans geprüft, welcher mit Salzsäure und Alkohol durchgeschüttelt worden war. Es zeigte sich dabei, dass ein Tran, welcher von dem Salzsäurealkoholrest befreit worden war, weniger antirachitisch wirkte als der Rest. Indessen muss unmittelbar zugefügt werden, dass die Methoden, welche zu Gebot stehen, um die antirachitische Wirkung zu gradieren, bekanntlich relativ unzuverlässig sind. Unsere Ergebnisse sprechen indessen dafür, dass die giftige Wirkung des Lebertrans, des Vigantols und des Eigelbs wahrscheinlich auf diejenige Fraktion dieser Substanzen zu beziehen ist, welche auch antirachitisch wirksam ist.

Die Serie B hat sowie die Serie A gezeigt, dass Mäuse individuell sehr verschieden empfindlich sind gegen die schädigenden, hier besprochenen Substanzen. Eine solche wechselnde Empfindlichkeit ist ja eine banale Tatsache. Bemerkenswert war trotzdem der Befund bei der vigantolbehandelten Maus, welche 9 Monate nach Beginn des Versuches getötet wurde; der Zustand war, obwohl der Versuch nur die genannte Zeit gedauert hatte, so schlecht, dass das Tier sicher daran gestorben wäre spätestens einige Tage nach der Zeit, wo es getötet wurde.

Serie C.

HÖJER meinte, dass nicht nur die Kostaätze I, II, III, VI und VII, sondern möglicherweise sogar die Kostaätze IV und V AGDUHES (siehe Seite 445) unvollständig waren, besonders mit Hinsicht auf das Vitamin B und C. HÖJER hat bei seinen Untersuchungen folgende interessante Ergebnisse erhalten. Wenn man jungen Ratten grosse Dosen Lebertran während 23 Tage giebt als Zugabe zu einer *vollständigen* syntetischen Kost, so verursacht der Lebertran keine Herzveränderungen bei den Tieren, auch wenn die Lebertrandose sehr bedeutend ist (50 Mal die nötige Wachstumsdosis von Vitamin A). Falls dieselbe Lebertranmenge (5 bis 50 Mal die Wachstumsdosis von Vitamin A) als Zugabe zu einer hinsichtlich des Vitamins B defekten Kost gegeben wird,

so verursacht der Lebertran in der von HÖJER genannten Zeit schwere atrophische Veränderungen. Zwar haben weder AGDUHS noch unsere Untersuchungen bei der Hand gegeben, dass Herzveränderungen binnen kürzerer Zeit als mehrere Monate auftreten. Aber es ist hierbei zu berücksichtigen, dass HÖJER teils eine andere Grundkost und teils ein anderes Versuchstier (Ratte) als wir benutzt hat.

Mit Rücksicht auf HÖJERS Ergebnisse fanden wir es der Sicherheit halber notwendig, an Mäusen zu prüfen, ob die Lebertranläsionen auch auftreten würden, falls man zu der von uns in Serie B benutzten Kost eine *extra* Zugabe von 0,02 Gram Hefeextrakt pro Tag und Tier gab (diese Kost enthält ja schon vorher Hefeextrakt). Diese Spezialuntersuchung wurde an 30 Mäusen (Serie C) ausgeführt. Diese Tiere erhielten also — nachdem sie das Alter von 30 Tagen erreicht hatten — als Grundkost die genannte Kost mit einer (vor der sonstigen Nahrung gegebenen) *extra* Zugabe von Hefeextrakt.

10 dieser Tiere (die Nummern 86—95), welche als Kontrolltiere dienen sollten, erhielten keine Zugabe von Lebertran oder Vigantol; 10 Tiere (die Nummern 96—105) erhielten eine Zugabe von 0,1 kcm Lebertran pro Tag und Tier; die letzten 10 Tiere (die Nummern 106—115) erhielten eine Zugabe von 0,002 mgm bestrahltes Ergosterin in Form von Vigantol. Die Verabreichung des Lebertrans und des Vigantols geschah in der früher beschriebenen Weise.

Bei den Tieren dieser Serie C wurde nur das Herz mikroskopisch untersucht.

Die Kontrolltiere, die Tiere Nr. 86—95:

2 Tiere wurden getötet nach 4 Monaten

4 „ „ „ „ 8 1/2 „

1 „ „ „ „ 9 1/2 „

3 „ starben an Bronchitis, Sepsis bzw. Nierentumor.

Die 2 Tiere, welche 4 Monate nach Beginn des Versuches getötet wurden, zeigten hinsichtlich des Herzens nichts abnormes. 3 der 4 Tiere, welche nach 8 1/2 Monaten getötet wurden, zeigten kleine, aber deutliche Myocardveränderungen vom früher

beschriebenem Typus mit kleinen herdförmigen Untergangsherden, Vermehrung der adventitiellen Zellen der Gefässe und stellenweise Bindegewebsvermehrung; das vierte Tier zeigte nichts bemerkenswertes. Dasjenige Tier, welches nach $9\frac{1}{2}$ Monaten getötet wurde, zeigte ebenfalls die soeben beschriebenen Veränderungen.

Die Lebertransiere, die Tiere Nr. 96—105:

2 Tiere	wurden getötet nach	4	Monaten	
1	»	»	»	7 »
5	»	»	»	$8\frac{1}{2}$ »
1	»	»	»	13 »
1	»			davongelaufen.

Die insgesamt 8 Tiere, welche nach bezw. 4, 7 und $8\frac{1}{2}$ Monaten getötet wurden, zeigten ohne Ausnahme zahlreiche, recht grosse Herde, in welchen die Muskelzellen regressive Veränderungen zeigten und eine nicht geringe Bindegewebsproliferation zu sehen war; keine Kalkeinlagerungen, keine subkutanen Ödeme. 4 von denjenigen Tieren, welche nach $8\frac{1}{2}$ Monaten getötet wurden, zeigten ziemlich schlechten Allgemeinzustand und hatten die letzten 2 Wochen im Gewicht 5—8 Gram abgenommen. Dasjenige Tier, welches 13 Monate nach Beginn des Versuches getötet wurde, hatte die letzten $3\frac{1}{2}$ Monate 5 Mal so viel Lebertran als früher bekommen, nämlich 0,5 kbcn pro Tag; es zeigte starke Veränderungen im Myocardium mit Bindegewebschwien und Kalkeinlagerungen.

Die Ergosterinmäuse, die Tiere Nr. 106—115:

2 Tiere	wurden getötet nach	4	Monaten	
5	»	»	»	$8\frac{1}{2}$ »
1	»	»	»	$12\frac{3}{4}$ »
2	»			starben an Hautkrankheit bezw. Geschwulst an einem Beine.

Diejenigen 2 Tiere, welche nach 4 Monaten getötet wurden, hatten schon einen bedeutend verschlechterten Allgemeinzustand und waren recht viel abgemagert; keine Ödeme; ihr Herz zeigte ungefähr dieselben Veränderungen wie bei den

soeben beschriebenen Lebertranmäusen. Die 5 Tiere, welche nach $8\frac{1}{2}$ Monaten getötet wurden, zeigten alle schwere Veränderungen: regressive Muskelveränderungen darbietende Herde, besonders im Ventrikulmyocardium, sowie Bindegewebsvermehrung, welche in drei der fünf Fälle bedeutend war; bei drei Tieren ausserdem nicht unbedeutende Kalkherde, auch in den Gefässwänden. Dasjenige Tier, welches nach $12\frac{3}{4}$ Monaten getötet wurde, hatte die letzten $3\frac{1}{2}$ Monate 5 Mal so viel bestrahltes Ergosterin als früher erhalten, also 0,01 mgm pro Tag; es zeigte mässige Veränderungen ohne Kalkeinlagerung in der Herzmuskulatur.

Zusammenfassung der Ergebnisse in Serie C
(siehe Tabelle III).

Die mit extra Zugabe von Hefeextrakt bereitete Kost, welche in dieser Serie als Grundkost benutzt wurde, muss mit Sicherheit eine für die Tiere hinreichende Menge B-Vitamin enthalten haben. Wir haben gefunden, dass die Veränderungen, welche das Herz der Tiere darbot, ungefähr dieselben waren, jedenfalls nicht geringer, als diejenigen, welche in den Serien A und B nach Lebertran- und Vigantolzugabe beobachtet wurden. Es ist also nicht möglich, dass Veränderungen dieser Art einer B-Vitarminarmut unserer Versuchskost zuzuschreiben ist. Sie sind durch den Lebertran, das Ergosterin (und durch das Eigelb) verursacht. In der Serie C zeigte es sich deutlich, dass eine Gabe von 0,002 mgm pro Tag bestrahltes Ergosterin viel mehr schädlich auf das Herz von Mäusen wirkt als eine Tagesdosis von 0,1 kbcm Lebertran.

Serie D.

Diese Serie, welche 30 Tiere umfasst, die Tiere Nr. 116—145, soll hier nur in grösster Kürze erwähnt werden. Die ganze Versuchsanordnung war dieselbe wie in der Serie C und die Grundkost war dieselbe wie dort, mit dem Unterschied doch, dass anstatt die extra Zugabe von 0,02 Gram Hefeextrakt pro Tag und Tier in Serie C, hier, in Serie D, eine extra Zugabe

Tab. III. [Serie C.]

Serie	Kost	Zugabe pro Tag u. Tier	Tier Nr.	Zahl d. Mon. nach Anfang des Versuches														
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		
C.	Kost mit Eigelb + 0,02 Gr. He- feextr. pro Tag u. Tier	Keine	86															
			87				○							+				
			88									○						
			89															
			90									+						
			91															
			92				○											
			93									+						
			94									+						
			95															
		0,1 kbem Lebertran	96				+											
			97							+								
			98									+						
			99									+						
			100									+					⊕ ⊕ ¹	
			101									+						
			102									+						
			103				+											
			104															
			105									+						
	0,002 mgm bestrahlt Ergosterin	106																
		107				+												
		108									⊕ ⊕							
		109																
		110									⊕ ⊕							
		111				++												
		112													+	²		
113										++								
114										++								
115										⊕ ⊕								

¹ Dasjenige Tier, welches nach 13 Monaten getötet wurde, erhielt während der letzten 3 1/2 Monate 0,5 kbem Lebertran pro Tag; vorher 0,1 kbem.

² Dasjenige Tier, welches nach 12 Monaten getötet wurde, erhielt während der letzten 3 1/2 Monate 0,01 mgm bestrahltes Ergosterin pro Tag; vorher 0,002 mgm.

von 0,02 kbcm Citronensaft pro Tier und Tag gegeben wurde. Der Citronensaft wurde den Tieren ins Maul eingetropft.

Zusammenfassung der Ergebnisse in Serie D
(siehe Tabelle IV).

Die Kost mit extra Zugabe von Citronensaft, welche in dieser Serie als Grundkost verwendet wurde, glauben wir mit Sicherheit eine für die Tiere hinreichende Menge Vitamin C enthalten zu haben. Wir fanden, dass die Veränderungen, welche das Herz der Tiere dieser Serie zeigten, von derselben Art und ungefähr derselben Intensität waren, welche wir in den Serien A, B und C bzw. deren entsprechenden Gruppen gefunden hatten. Nur waren vielleicht die Schädigungen bei den Vigantoltieren in der Serie D nicht ganz so stark wie bei den Vigantoltieren der vorhergehenden Serie; die Veränderungen bei den Vigantoltieren der Serie D waren ungefähr so ausgeprägt wie die Läsionen bei den Lebertrantieren der A-, B- und C-Serien. Es ist nicht möglich, dass die Schädigungen einer C-Vitaminarmut unserer Versuchskost zuzuschreiben ist.

Serie E.

Aus den Versuchsergebnissen in den Serien A, B, C und D geht unter anderem hervor, dass Vigantol einen deletären Einfluss auf das Myocard von Mäusen hat. Der schädliche Bestandteil kann entweder das im Vigantol vorhandene bestrahlte Ergosterin (bzw. daraus entstandene Produkte) sein oder auch das Sesamöl, welches im Vigantol das Lösungsmittel des Ergosterins ausmacht. Die Mercksche Fabrik hat uns freundlicherweise dasselbe Sesamöl zur Verfügung gestellt, welches sie für die Herstellung des Vigantols benutzt. Unsere Serie E ist ein Kontrollversuch mit Sesamöl. Diese Serie E umfasst 20 Mäuse, die Nummern 146—165; beim Beginn des Versuches war das Alter der Tiere zwischen 24 und 27 Tagen.

Die 10 ersten Tiere bekamen dieselbe Grundkost, wie die Tiere in der Serie A, also eine Kost bestehend aus laue, nicht abgerahmte Milch, weisses Brot und dampfpräpariertes

Haferkorn. Ausserdem erhielt jedes dieser 10 Tiere 1 Normaltropfen Sesamöl pro Tag (die Vigantoltiere in den vorhergehenden Serien erhielten nämlich das bestrahlte Ergosterin in einer solchen Menge Sesamöl, dass 0,002 mgm Ergosterin in einem Normaltropfen Sesamöl vorhanden war). Die Tiere wurden nach bezw. 4, 8 1/2 und 12 Monaten getötet. In keinem Falle zeigte das Herz bei der histologischen Untersuchung irgendwelche Veränderungen. Eines der Tiere zeigte indessen eine Pleuritis und ein anderes zeigte in der Leber eine bedeutende periportale Zelleninfiltration.

Die 10 übrigen Mäuse der Serie E erhielten dieselbe, also reichlich Eigelb enthaltende Kost, wie die Tiere der Serie B nebst Zugabe von 1 Tropfen Sesamöl pro Tier und Tag sowie die 10 ersten Tiere dieser Serie. Diese Tiere wurden auch nach 4, 8 1/2 bezw. 12 Monaten getötet. Von ihnen zeigten 3 Tiere (von denjenigen insgesamt 8 Tieren, welche nach 8 1/2 bezw. 12 Monaten getötet wurden) leichte Veränderungen im Myocard mit vereinzelt Untergangsherden und Proliferation von Bindegewebszellen um die Untergangsherde und stellenweise um die Gefässe. Das Herz der übrigen Tiere schien von Veränderungen frei zu sein.

Zusammenfassung der Ergebnisse in Serie E

(siehe Tabelle V).

Die Untersuchung zeigt, dass man nicht berechtigt ist anzunehmen, dass Sesamöl schädigend auf die Herzmuskulatur wirkt, falls die Tiere mit einer vollständigen Kost ernährt werden. Wahrscheinlich ist es, dass die schädliche Wirkung, welche nach längerer Vigantoldarreichung entsteht, durch das im Vigantol eingehende Ergosterin bedingt ist.

Serie F.

Da es nun wahrscheinlich ist, dass der schädliche Faktor im Vigantol das Ergosterin ist, so erhebt sich die nächste Frage: Ist sowohl bestrahltes als vielleicht auch unbestrahltes Ergosterin für Mäuse schädlich? Um diese Frage zu beantworten wurde

Tab. V. [Serie E.]

Serie	Kost	Zugabe pro Tag u. Tier	Tier Nr.	Zahl d. Mon. nach Anfang des Versuches												
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
E.	»Nor- mal«	1 Tropfen Sesamöl	146													
			147				○									
			148				○									
			149									○				
			150												○	
			151									○				
			152												○	
			153												○	
			154													
			155												○	
	Kost mit Eigelb	1 Tropfen Sesamöl	156				○									
			157				○									
			158									○				
			159												○	
			160									+				
			161												○	
			162												+	
			163												○	
			164												+	
			165												○	

der Versuch in dieser Serie F folgendermassen angeordnet. 28 Mäuse (die Nummern 166—193) wurden verwendet. Sie waren beim Beginn des Versuches 22—29 Tage alt und wogen dabei zwischen 6 und 10 Gram. Sie bekamen als Grundkost die »Normalkost«, welche unter anderem in der Serie A verwendet worden war.

5 Tiere, die Nummern 166—170, erhielten ausser dieser Grundkost eine Zugabe pro Tag und Tier von 0,003 mgm *unbestrahltes* Ergosterin, in einen Tropfen Sesamöl gelöst. Das Präparat wurde uns von der Merckschen Fabrik zur Verfügung

gestellt, von welcher Fabrik auch das von uns verwendete Vigantol kam. Die Ergosteringaben wurden, wie wir sehen, in dieser Serie etwas grösser gewählt als in den früheren Serien. Dies damit die krankhaften Veränderungen, wenn möglich, früher auftreten und mehr ausgeprägt werden sollten. 2 dieser fünf Tiere wurden nach 2 Monaten und 10 Tagen getötet; beide Tiere zeigten im Myocard leichte, aber deutlich ausgeprägte und typische Veränderungen, indem die Muskelzellen in kleinen Herden regressiv verändert waren und Proliferation von Bindegewebszellen fleckenweise zu sehen war. 2 Tiere wurden nach $6\frac{3}{4}$ Monaten getötet; sie wogen dabei bezw. 26 und 19 Gram; die histologische Untersuchung ihrer Herzen zeigte ungefähr dieselben, soeben genannten Veränderungen. Das letzte Tier dieser Gruppe kommt nicht in Betracht.

5 Tiere, die Tiere Nr. 171—175, erhielten doppelt so viel unbestrahltes Ergosterin als die vorhergehenden fünf Tiere, also 0,006 mgm pro Tier und Tag. 2 Tiere wurden getötet nach 2 Monaten und 10 Tagen; beide zeigten sichere Myocardveränderungen, aber nicht nennenswert mehr ausgeprägt als diejenigen, welche bei den Tieren gefunden wurden, die nur halb so viel unbestrahltes Ergosterin erhalten hatten. 2 Tiere wurden nach $6\frac{3}{4}$ Monaten getötet bei einem Gewicht von 21 bezw. 23 Gram; die histologische Untersuchung ihrer Herzen ergab ungefähr dieselben Veränderungen. Das letzte Tier dieser Gruppe kommt nicht in Betracht.

5 Tiere, die Tiere Nr. 176—180, erhielten 0,003 mgm bestrahltes Ergosterin pro Tier und Tag. 2 Tiere wurden getötet 2 Monate und 10 Tage nach Beginn des Versuches; das Herz beider Tiere zeigte deutliche und typische Veränderungen von ungefähr derselben Intensität, wie bei den soeben beschriebenen Gruppen dieser Serie. 1 Tier starb an Hautkrankheit und ein anderes lief fort. Das fünfte Tier wurde nach $6\frac{3}{4}$ Monaten getötet bei einem Gewicht von 33 Gram; die histologische Untersuchung des Herzens zeigte recht bedeutende Veränderungen oben beschriebener Art.

5 Tiere, die Tiere Nr. 181—185, erhielten 0,006 mgm bestrahltes Ergosterin pro Tag und Tier. 1 Tier starb gleich nach Beginn

Tab. VI. [Serie F.]

Serie	Kost	Zugabe pro Tag u. Tier	Tier Nr.	Zahl d. Mon. nach Anfang des Versuches												
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
F.	»Nor- mal«	0,008 mgm <i>unbestr.</i> Ergosterin	166		+											
			167													
			168		+											
			169							+						
			170							+						
		0,006 mgm <i>unbestr.</i> Ergosterin	171		+											
			172		+											
			173							+						
			174													
			175							+						
		0,003 mgm <i>bestr.</i> Ergosterin	176													
			177		+											
			178													
			179		+											
			180							++						
		0,006 mgm <i>bestr.</i> Ergosterin	181		+											
			182							+						
			183		++											
			184							++						
			185													
		Keine	186							○						
			187							○						
			188							○						
			189							○						
		1 Tropfen Sesamöl	190													
			191							○						
			192							○						
			193							○						

des Versuches. 2 Tiere wurden 2 Monate 10 Tage nach Beginn des Versuches getötet; beide zeigten Myocardveränderungen, welche bei dem einen Tiere von ungefähr derselben Intensität waren, wie bei den oben beschriebenen Gruppen der Serie; das andere Tier hatte etwas schwerere Veränderungen: Zahlreiche, ziemlich grosse Herde in den Ventrikelwänden, wo die Muskelzellen regressive Veränderungen zeigten und wo Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes nebst Anschwellung und Vermehrung der Adventitiazellen der Myocardgefäße beobachtet wird. 1 Tier starb nach einer Augenkrankheit. 2 Tiere wurden getötet nach 6 $\frac{3}{4}$ Monaten bei einem Gewicht von 26 bzw. 20 Gram; im Myocard dieser Tiere waren gleichartige Veränderungen vorhanden, wie bei denjenigen Tieren dieser Gruppe, welche nach 2 Monaten 10 Tagen getötet wurden.

4 Tiere, die Tiere Nr. 186—189, erhielten keine Zugabe. Sie wurden 6 $\frac{3}{4}$ Monate nach Beginn des Versuches getötet; ihr Herz zeigte keine pathologische Veränderung.

4 Tiere, die Tiere Nr. 190—193, erhielten eine Zugabe von 1 Tropfen Sesamöl pro Tag und Tier. 1 von diesen Tieren starb an Hautkrankheit. Die 3 übrigen wurden 6 $\frac{3}{4}$ Monate nach Beginn des Versuches getötet; sie zeigten keine Herzveränderungen.

Zusammenfassung der Ergebnisse in Serie F (siehe Tabelle VI).

Die Untersuchung in dieser Serie hat gezeigt, dass sowohl das bestrahlte wie das unbestrahlte Ergosterin Herzveränderungen bei Mäusen verursachen kann, trotzdem die Tiere während der Versuchszeit auf einer in allen Hinsichten vollständigen Kost stehen. Die Umfassung und die zeitliche Ausdehnung des Versuches gestattet aber nicht zu beurteilen, welches Ergosterin, das bestrahlte oder das unbestrahlte, die schwersten Herzveränderungen hervorruft. Der Versuch spricht auch dagegen, dass die schädliche Wirkung des Vigantols durch Nebenprodukte bedingt sei, die durch die Bestrahlung des inaktiven Ergosterins entstehen. (Vergl. S. 451.)

Serie G.

Diese Serie repräsentiert einen vorbereitenden Versuch um zu eruieren, ob auch direkte Bestrahlung mit ultravioletem Lichte bei Mäusen ähnliche Schädigungen hervorrufen kann wie diejenigen, welche wir nach Zufuhr von Lebertran, Ergosterin und Eigelb gefunden hatten. 8 Mäuse im Alter von 1 Monate und von 7—11 Gram Gewicht wurden verwendet. Sie erhielten die auf Seite 451 erwähnte Normalkost und wurden in 2 Gruppen um je 4 Tiere verteilt. Die eine Gruppe diente als Kontrolle, die andere Gruppe wurde täglich während $\frac{1}{2}$ Stunde mit der Quarzlampe bei einem Brennerabstand von 60 cm bestrahlt. Von diesen bestrahlten Tieren starb eines nach kurzer Zeit an einer Bronchitis. Die drei anderen wurden nach $2\frac{1}{2}$ Monaten getötet bei einem Gewicht von 16—20 Gram. Alle diese 3 Tiere zeigten im Herzen kleine regressiv Herde und fleckenweise Bindegewebswandlung; bei zwei Tieren sah man auch kleinere Kalkablagerungen im Myocardium. Das ganze Bild war nach seiner Art dasselbe wie das von uns nach Verwendung von Lebertran, Ergosterin und Eigelb gefundene. Die Kontrolltiere, nach derselben Zeit getötet, zeigten keine Veränderungen.

Indessen setzten wir unsere Versuche mit einer Reihe andere Tiere in derselben Weise während $3\frac{1}{2}$ Monate fort. In dieser Reihe konnten wir aber keine Herzveränderungen nachweisen, weder bei den Kontrollen noch bei den bestrahlten Tieren. Selbstverständlich ist das ganze Material dieser Serie G gar zu klein, um weitgehende Schlüsse zu gestatten. Weitere Versuche über die eventuelle schädigende Wirkung der Bestrahlung sind im Gange.

Die spontane Mortalität und das Wachstum unserer Versuchstiere.

Eine Zusammenstellung zeigt, dass die spontane Mortalität unter den mit Lebertran bzw. Vigantol behandelten Tieren während der Beobachtungszeit sich nicht auffallend andersartig verhielt als bei den mit diesen Mitteln nicht behandelten Tieren. Wir gehen aber in dieser Frage nicht auf Details ein, weil

ein sicheres Urteil über die Einwirkung *kleiner* Dosen antirachitischer Mittel auf die Spontanmortalität auf ein viel grösseres Material basiert werden muss als das uns zu Gebot stehende.

In der hier vorliegenden Arbeit haben wir auch nicht die Details betreffs der Gewichtskurven der Tiere erwähnt, sondern nur die für eine Orientierung wichtigsten Ziffern hierüber angegeben. Zugefügt sei indessen, dass, wo oben an den verschiedenen Stellen von Gewichtsabfall nicht gesprochen wird, die Gewichtskuren der Tiere nichts bemerkenswertes zeigten und bei den mit antirachitischen Mitteln behandelten Tieren ähnlich wie bei den kontrollierten verliefen.¹

Zusammenfassung.

An insgesamt ca. 200 Mäusen, in 7 Serien — die Serien A—G — verteilt, wurde geprüft, ob die Zugabe zu einer an und für sich vollständigen Kost von Lebertran oder von bestrahltem bzw. unbestrahltem Ergosterin, während längerer Zeit gegeben, oder ob Quarzlampenbestrahlung pathologische Veränderungen bei den Tieren hervorrufen können. *Die Dosen der genannten spezifischen Substanzen wurden so gross gewählt, dass sie, wenn man pro Kilogramm Körpergewicht rechnet, einigermaßen mit denjenigen Dosen vergleichbar sind, welche in der kinderärztlichen Therapie vorkommen.* In jeder Serie wurde eine gewisse Zahl von Tieren als Kontrollen herausgenommen. Bisher haben wir unsere Aufmerksamkeit hauptsächlich auf die Herzveränderungen gerichtet.

Serie A, in welcher eine Normalkost aus ungekochter, nicht abgerahmter Milch + weisses frisches Brot, mit Milch oder Wasser gebacken + dampfpräpariertes Haferkorn benutzt wurde, zeigte, dass Mäuse, welche länger als 3 Monate eine Zugabe von 0,1 kcm Lebertran oder 0,002 mgm bestrahltes Ergosterin pro Tier und Tag erhalten haben, Herzscheidigungen darbieten, währenddem die auf derselben Kost stehenden Kontrolltiere

¹ Einige unserer Versuchstiere wurden auch elektrokardiographisch untersucht. Über die Ergebnisse hierbei wird Dozent N. STENSTRÖM später berichten.

keine solche Veränderungen zeigen. Hier wie auch in den übrigen Serien wurde die bestimmte Menge Lebertran den Tieren in das Maul eingetropft. Die bestimmte Menge Ergosterin (in Form von Vigantol) wurde den Tieren auch in das Maul eingetropft, nachdem das Vigantol mit Sesamöl so verdünnt worden war, dass ein Tropfen der Mischung die gewünschte Tagesdosis enthielt. (Vigantol ist an und für sich eine 1 %ige Lösung von bestrahltem Ergosterin in Sesamöl.)

Serie B, in welcher die Kost aus weissem Brot, mit Wasser gebacken, + Mc Collums Salzmischung + Hefeextrakt + Citronensaft + *Eigelb* bestand, zeigt, dass diese Kost an und für sich dieselben Herzscheidungen verursachen kann, wie diejenigen, welche bei den Lebertran- und Ergosterintieren der Serie A auftraten. Denn solche Veränderungen waren auch bei den Kontrolltieren dieser Serie vorhanden. Wir haben Veranlassung anzunehmen, dass das Eigelb hier bei diesen Tieren, welche als Kontrollen dienten, der schädigende Faktor ist.

Die übrigen Tiere der Serie B bildeten eine zweite und eine dritte Gruppe, wo Lebertran bzw. bestrahltes Ergosterin in denselben Mengen gegeben wurde, wie in den entsprechenden Gruppen in der Serie A. Die Herzen der Tiere dieser zwei Gruppen zeigten dieselben Veränderungen, wie bei den Lebertran- bzw. Ergosterintieren der Serie A.

Serie C. Die Grundkost war hier dieselbe wie in der Serie B, d.h. eigelbhaltig, aber mit einer extra Zugabe von 0,02 Gram Hefeextrakt pro Tag und Tier, abgesehen von dem in der Kost schon vorhandenen Hefeextrakt. Sowohl die Kontrollgruppe als diejenigen Gruppen der Serie C, welche die obengenannte Menge Lebertran bzw. bestrahltes Ergosterin erhielten, zeigten dieselben Herzveränderungen wie die entsprechenden Gruppen der Serie B. Diese Veränderungen können also nicht auf B-Vitaminarmut in den vorhergehenden Serien beruhen.

Serie D. Die Grundkost war hier dieselbe wie in der Serie C mit dem Unterschied nur, dass eine extra Zugabe von 0,02 Gram Citronensaft pro Tier und Tag (den Tieren mit

Tropfflasche ins Maul eingetroppt) gegeben wurde anstatt der extra Zugabe von Hefeextrakt. Die Herzveränderungen waren hier dieselben wie in den Serien B und C sowohl betreffs der Kontrollgruppe wie betreffs der zwei übrigen Gruppen, die Lebertrangruppe (0,1 kbcem Lebertran pro Tier und Tag) und die Ergostergruppe (0,002 mgm bestrahltes Ergosterin pro Tier und Tag).

Die Herzschädigungen in den vorhergehenden Serien konnten also nicht auf Mangel an Vitamin C beruhen.

Serie E. Die Hälfte der Tiere dieser Serie erhielt die Grundkost der Serie A, die andere Hälfte erhielt die eigelbhaltige Grundkost der Serie B. Beide Tiergruppen der Serie erhielten eine Zulage von 1 Tropfen Sesamöl pro Tier und Tag. In der ersten Gruppe fanden sich keine Herzveränderungen. In der zweiten Gruppe fand man bei einigen von den Tieren, welche nach 8 Monaten oder später getötet wurden, dieselben Veränderungen, welche wir früher bei Tieren gefunden hatten, die auf die eigelbhaltige Grundkost gestanden waren.

Der Versuch zeigt, dass es nicht das Sesamöl des Viganols ist, das in den Serien A—C die Herzschädigungen verursacht hat, sondern dass dieselben wahrscheinlich durch das bestrahlte Ergosterin bedingt sind. Weiter bestärkt diese Serie die Annahme, dass Eigelb Herzschädigungen verursachen kann.

Serie F. Diese Serie umfasst 6 Gruppen. Alle Tiere bekamen die Normalkost der Serie A. Die Tiere von einer Gruppe bekamen keine Zugabe zu dieser Kost und zeigten keine Herzveränderungen. Die Tiere einer zweiten Gruppe bekamen eine Zugabe von 1 Tropfen Sesamöl pro Tier und Tag; auch diese Tiere zeigten keine Herzveränderungen.

Eine dritte Gruppe bekam eine Zugabe pro Tier und Tag von 0,003 mgm unbestrahltes Ergosterin in 1 Tropfen Sesamöl gelöst; eine vierte Gruppe bekam 0,006 mgm unbestrahltes Ergosterin pro Tier und Tag; die Herzen der Tiere dieser beiden Gruppen zeigten schon nach 2 1/2 Monaten dieselben Veränderungen wie bei denjenigen Tieren der vorhergehenden Serien, welche mit bestrahltem Ergosterin behandelt worden waren.

Die zwei übrigen Gruppen dieser Serie erhielten 0,003

bezw. 0,006 mgm *bestrahltes* Ergosterin. Die Herzveränderungen dieser letzten Gruppen verhielten sich ähnlich wie in den nächst vorhergehenden zwei Gruppen.

Es zeigte sich also, dass bestrahltes und unbestrahltes Ergosterin ungefähr gleich schädigend wirkt. Es ist deshalb auch unwahrscheinlich, dass die Vigantolschädigungen auf Nebenprodukte zu beziehen sind, welche bei der Bestrahlung des Ergosterins entstehen.

Serie G. Einige mit Quarzlampenlicht bestrahlten Tiere, welche auf die Normalkost der Serie A standen, zeigten nach 2 1/2-monatlicher Behandlung Herzveränderungen von demselben Typus wie in den vorhergehenden Serien, während die unbestrahlten Kontrolltiere keine Veränderungen zeigten. Diese Serie ist doch zu klein um weitgehende Schlüsse zu gestatten.

Wenn in unseren Versuchen die verabreichte Lebertrammenge nicht mehr als 0,1 kcm pro Tier und Tag war oder wenn die verabreichte Menge Ergosterin nicht mehr als 0,002 mgm pro Tier und Tag war, traten die Herzveränderungen nicht früher als 3 Monate nach Beginn des Versuches auf. Bei 0,003—0,006 mgm Ergosterin pro Tier und Tag waren die Veränderungen schon nach ca. 2 Monaten vorhanden.

Die histologischen Veränderungen, die wir beobachtet haben, waren bei den verschiedenen Tieren von gleichartiger Natur, auch wenn sie in Ausbreitung und Intensität wechselten, und können folgendermassen charakterisiert werden. In den Muskelzellen kann man regressive Veränderungen verschiedenen Grades sehen. Sie sind angeschwollen und haben ein klumpiges Aussehen angenommen; die Querstreifung schwindet und die Färbbarkeit ist vermindert. Vacuolen erscheinen in den Zellen und es tritt ein körniger Zerfall oder eine vollständige Auflösung derselben ein.

Die Muskelfasern sind bisweilen quer abgebrochen und hier und da sieht man bei den Bruchstellen ovale Kerne von dem Aussehen, das man in untergehender Muskulatur zu finden pflegt. Die Muskelfasern scheinen auch durch einfache Atrophie zu Grunde gehen zu können.

Bei gewissen Tieren haben wir auch Kalkablagerungen in den veränderten Muskelfasern oder in den Gefässwänden gesehen.

In der Umgebung der veränderten Muskelzellen wird eine mehr oder wenig ausgesprochene Proliferation des interstitiellen Bindegewebes beobachtet. Hier und da findet man auch grössere oder kleinere Bindegewebsherde. Ausserdem wird eine Anschwellung und Vermehrung der adventitiellen Zellen der Arterien beobachtet. Bei dem einen oder anderen Tiere werden kleinere Leucocyteninfiltrate gefunden.

Die bisher beschriebenen Veränderungen erscheinen herdförmig in der Herzmuskulatur und die Herde wechseln in Grösse und Zahl bei den verschiedenen Tieren. In den Fällen, wo die Veränderungen unbedeutend waren, schienen diese Herde meistens in der Umgebung der Gefässe aufzutreten.

Wie schon früher gesagt ist, wird später ein mehr detaillierter Bericht über die histologischen Veränderungen erstattet werden.

Die hier mitgeteilten Untersuchungen gelten zwar für Tiere und zu dem nur eine einzige Tierart. Eine Reihe oben, Seite 448—450, erwähnte Tatsachen müssen aber den Verdacht erwecken, dass die antirachitischen Mittel auch auf Menschen schädlich wirken können. Die Humanmedizin hat jetzt die wichtige Aufgabe zu erforschen, ob und in welcher Ausdehnung dies der Fall sein kann. Bis diese Arbeit ganz abgeschlossen ist, wird aber eine geraume Zeit verfließen müssen. Es fragt sich nun, ob wir Ärzte während dieser Zeit ruhig zusehen sollen, wie die moderne Vitamin- und Quarzlamphenhysterie sich unter dem Publikum verbreitet und wie die Industrie alle Kräfte in Bewegung setzt, damit eine künstliche Vitaminzufuhr oder eine künstliche Quarzlamphenbestrahlung zu dem täglichen Notbedarf eines jeden Individuums gerechnet werde. Wir glauben, es ist nicht ausgeschlossen, dass wir es hier mit einer Volksgefährdung zu tun haben könnten. Als besonders vorsichtig zu bewerten würde man unter diesen Umständen solche Mittel zu rechnen haben, die gewöhnlich zur Nahrung verwen-

det werden und deren Gehalt an antirachitischen Substanzen in künstlicher, oft unberechenbarer Weise gesteigert worden ist; dies ist zum Beispiel der Fall mit Milch, welche mit Quarzlampenlicht oder anderem geeigneten Licht bestrahlt worden ist. Solche Milch kann in der hier besprochenen Hinsicht kaum kontrolliert werden, und ausserdem wird es schwer sein, das Publikum zu einem vernünftigen quantitativen Gebrauch einer solchen Milch zu erziehen. Aber auch der Zusatz von Lebertran bzw. Vigantol oder reinem bestrahltem Ergosterin zu Milch, Brot, Zwieback und dergleichen erweckt grundsätzlich dieselben Bedenken. Eine Warnung scheint deshalb, bei dem heutigen Stand der Angelegenheit, hier nicht unberechtigt.

Literaturverzeichnis.

- ADAM, A., Zur Frage der Rachitisprophylaxe, *Klin. Wochenschr.* S. 1825, 1928.
- AGDUHR, E., Torsklevertran under vissa betingelser — ett gift för organismen? *Svensk Veterinärtidskrift*, s. 155, 1925.
- , Post-natal Development under different Conditions of Nutrition and Circumstances of Functioning. 1) The Changes in the Heart through the Presence of Cod-Liver Oil (*Oleum jecoris Aselli*) in the Food, *Acta Pædiatr.* Vol. V, S. 319, 1926.
- , Changes in the Organism caused by Cod-Liver Oil added to the Food, *Acta Pædiatr.* Vol. VI, S. 165, 1926.
- , Are the so-called »A» vitamins in Cod Liver Oil the cause of its toxic effect on the organism; and can a basal diet complete as regards the so-called »B» and »C» vitamin contents, prevent this toxic effect? *Acta Pædiatr.* Vol. VII, S. 289, 1928.
- ANITSCHKOW, N., u. CHALATOW, S., Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse; *Centralblatt für Allg. Pathologie und Pathologische Anatomie*, Bd. 24, S. 1, 1913.
- BAMBERGER u. SPRANGER, Vigantol bei tuberkul. Kindern, *Deutsch. med. Wochenschr.*, S. 1116, 1928.
- CHALATOW, S., Über die Veränderungen von Kaninchenleber unter dem Einflusse einer reichlichen, tierischen Nahrung, *Ber. d. russ. pathol. Ges.* Bd. 2, 1910—1911. (Zit. nach Anitschkow u. Chalатов.)
- FISCHL, R., u. EPSTEIN, B. Schwere Schädigungen von Kaninchen durch Vigantol, *Med. Klinik.* Jg. 25, S. 21, 1929.
- GYÖRGY, PAUL, Therapeutische Versuche mit bestrahltem Ergosterin, *Klin. Wochenschr.*, S. 580, 1927.

- HESS, ALFRED F., and WINDAUS, A. The development of marked activity in ergosterol following ultra-violet irradiation, *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* Bd. 24, Nr. 5, S. 461, 1927.
- , und LEWIS, J. M., Clinical experience with irradiated ergosterol. *Journal of American med. Assoc.*, Nr. 91, S. 783, 1928.
- HEUBNER, W., Antirachitische und Arterienwirkung bestrahlten Ergosterins. *Klin. Wochenschr.*, S. 407, Nr. 1929.
- HOTTINGER, A., Untersuchungen über bestrahltes Ergosterin. Beiträge zur direkten und indirekten Lichttherapie der Rachitis beim Tier, beim Kind und am Erwachsenen, *Dtsch. med. Wochenschr.*, S. 1549, 1927.
- HÖJER, AXEL, Changes in the Heart through the Presence of Cod-Liver Oil in the Food, *Acta Pædiatr.* Vol. VI, S. 180, 1926.
- IGNATOWSKI, Zur Frage über den Einfluss der animalischen Nahrung auf den Kaninchen-Organismus, *Ber. der Kaiserlichen militär-mediz. Akademie zu St. Petersburg.* Bd. 16, 1908. (Zit. nach Anitschkow u. Chaladow.)
- JUNDELL I., Klinische Beiträge zur Prophylaxe der Rachitis. I. Mitteilung. *Acta pæd.*, Vol. V, 1925.
- , Klinische Versuche über Ersatzmittel für Lebertran bei der Prophylaxe der Rachitis. *Acta pæd.*, Vol. VIII, Fasc. 3, 1928.
- KREITMAIR, H., u. TH. MOLL, Hypervitaminose durch grosse Dosen Vitamin D, *Münch. med. Wochenschr.*, S. 637, 1928.
- MALMBERG, N., Some histological organic changes after cod-liver oil medication. *Acta Pædiatr.* Vol. VIII, S. 364, 1928.
- MELLANBY, Deficiency diseases, with special reference to rickets. *British medic. Journ.*, May 24, 1924.
- MOURIQUAND, G., et MICHEL, P., De l'action de certains aliments gras sur le métabolisme osseux. Adjuvants et antagonistes de la substance antiscorbutique *Comptes rend. Soc. Biol.* S. 1170, 1922.
- , et SANYAS, R., Huile de foie de morue et lésions du type scorbutique, *Lyon. Méd.* 132, S. 360, 1923.
- PFANNENSTIEL, W., Weitere Beobachtungen über Wirkungen bestrahlten Ergosterins im Tierversuch, *Münch. med. Wochenschr.*, S. 1113, 1928.
- V. PFAUNDLER, *Münch. med. Wochenschrift* 1928, S. 1482.
- REYHER und WALKHOFF, Über die toxische Wirkung von ultraviolett bestrahlter Milch und anderer Substanzen. *Münchener med. Wochenschr.* S. 1071, 1928.
- SPINKA, Untersuchungen über den Einfluss ultravioletter Strahlen auf akzessorische Stoffe. *Biochem. Zeitschr.*, Bd. 153, 1924.
- STAROKADOMSKI, Zur Frage über die experim. Artherosclerose. *Inaug.-Diss.*, St. Petersburg 1909. (Zit. nach Anitschkow u. Chaladow.)
- STUCKEY, Ueber die Veränderungen der Kaninchenkaorta unter dem Einflusse einer reichlichen animalischen Fütterung. *Inaug.-Diss.*, St. Petersburg 1910. (Zit. nach Anitschkow u. Chaladow.)

- SUZUKI, Journal of the Chemical Society of Japan, Band XLI. S. 405. (Cit. nach Takahashi und Nakamiya).
- TAKAHASHI, K., NAKAMIYA, Z., KAWAKAMI, K. and KITASATO, T., On the Physical and Chemical Properties of Biosterin (a name given to fat-soluble A) and on its physiological significance. Scient. pap. of Inst. Physic and Chem. Research. Tokyo, 1925.
- , and NAKAMIYA, Physiological significance of Biosterin (so-called vitamin "A"). The Jap. Medic. World, Nr. 1, 1925.
- VOLLMER, H., Möglichkeiten einer umfassenden Rachitisprophylaxe, Gesundheitsfürs. f. d. Kindesalter. Bd. 3, H. 2/3, S. 192, 1928.
- WENZEL, Über sclerotische Organveränderungen in Sonderheit der Arterien. II. Mitteilung: Über experim. Gefäßveränderungen beim Kaninchen durch bestrahltes Ergosterin, Archiv für experimentelle Pathologie. Bd. 137, 1928.
- WISKOTT, Zur Vigantolbehandlung der Rachitis, Münchn. med. Wochenschr. S. 1445, 1928.
- WURZINGER, STEPHAN, Erfahrungen mit Vigantol bei Behandlung der Rachitis, Klin. Wochenschr. S. 1859, 1928.

Erklärung zu den Tafeln.

- Fig. Nr. 1. Serie C Tier Nr. 99. Lebertranschaden. Kleiner Herd mit regressiven Veränderungen der Muskelzellen in der linken Herzkammerwand.
- Fig. Nr. 2. Serie A Tier Nr. 34. Vigantolschaden. Linke Herzkammerwand. Untergangsherde mit Bindegewebsvermehrung.
- Fig. Nr. 3. Serie A Tier Nr. 34. Ein Detail aus Fig. Nr. 2 bei stärkerer Vergrößerung. Im Centrum ist die Muskulatur von Bindegewebe ersetzt.
- Fig. Nr. 4. Serie B Tier Nr. 81. Vigantolschaden. Herdweise regressiv Muskelzellenveränderungen im Herzen mit Vermehrung des interstiellen Bindegewebes.
- Fig. Nr. 5. Serie B Tier Nr. 81. Ein Detail aus Fig. Nr. 4 bei stärkerer Vergrößerung.
- Fig. Nr. 6. Serie B Tier Nr. 77. Vigantolschaden. Untergangsherd in der Nähe einiger Gefäße in der linken Herzkammerwand.
- Fig. Nr. 7. Serie B Tier Nr. 77. Vigantolschaden. Ein Detail aus Fig. 6 bei stärkerer Vergrößerung.
- Fig. Nr. 8. Serie A Tier Nr. 18. Lebertranschaden. Schnitt von der linken Herzkammerwand. Im Zentrum ein Untergangsherd.

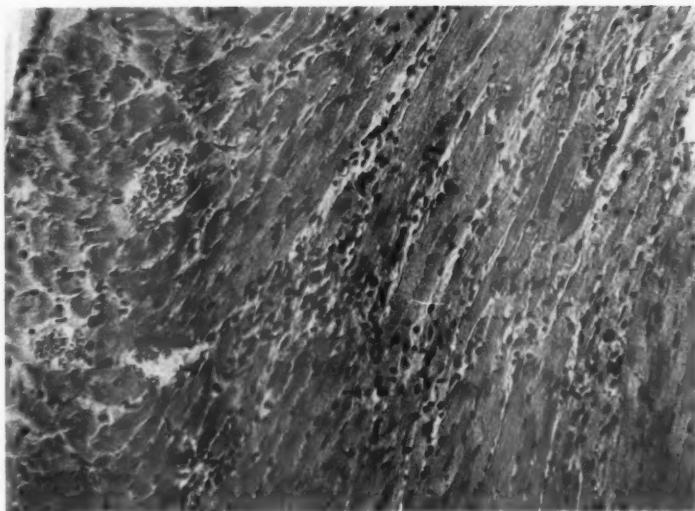


Fig. 1.



Herlitz, Jundell, Wahlgren.

Fig. 2.

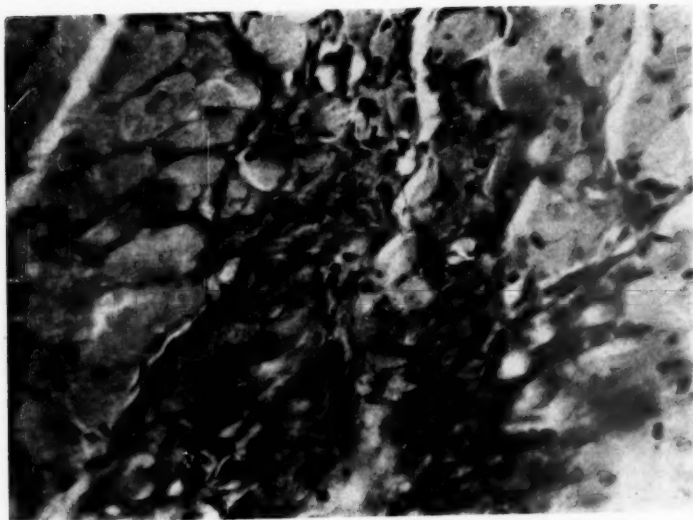


Fig. 3.

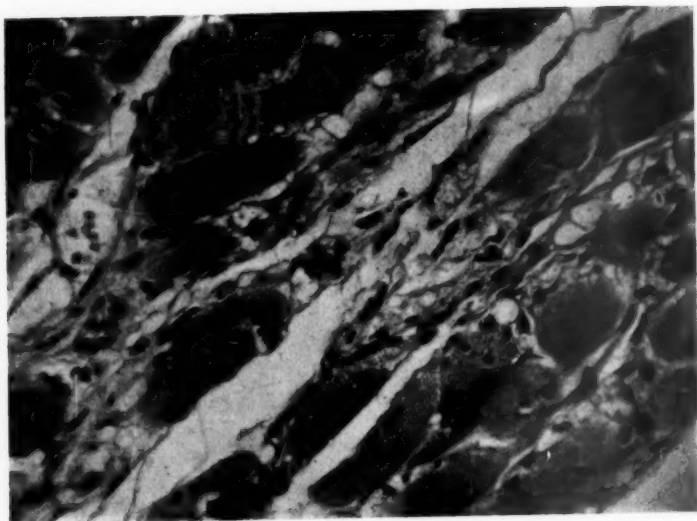


Fig. 4.

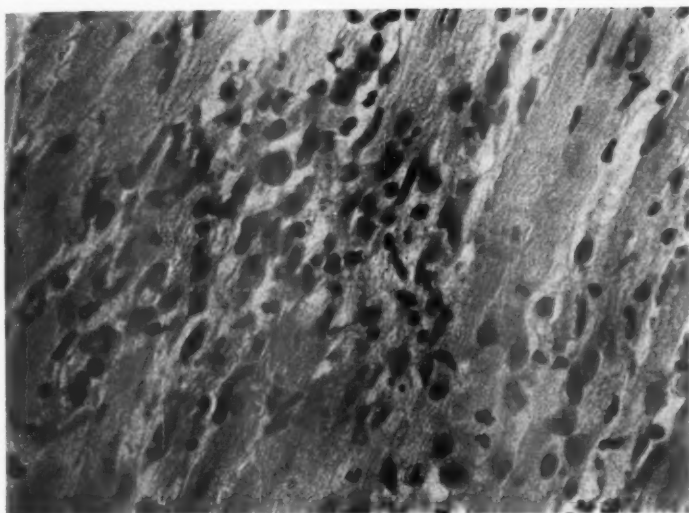


Fig. 5.

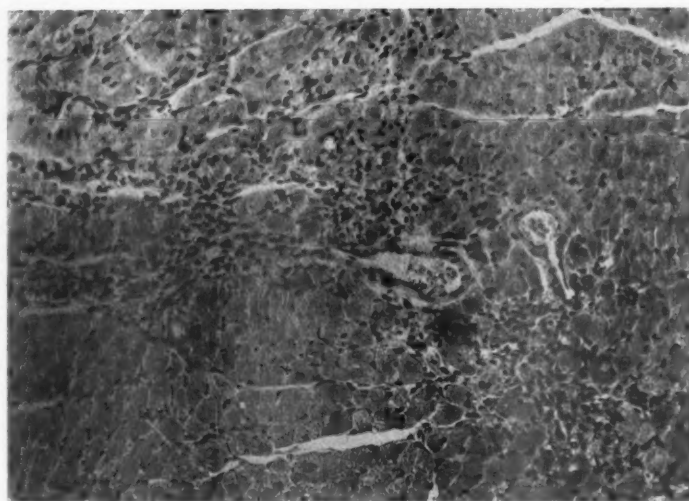


Fig. 6.

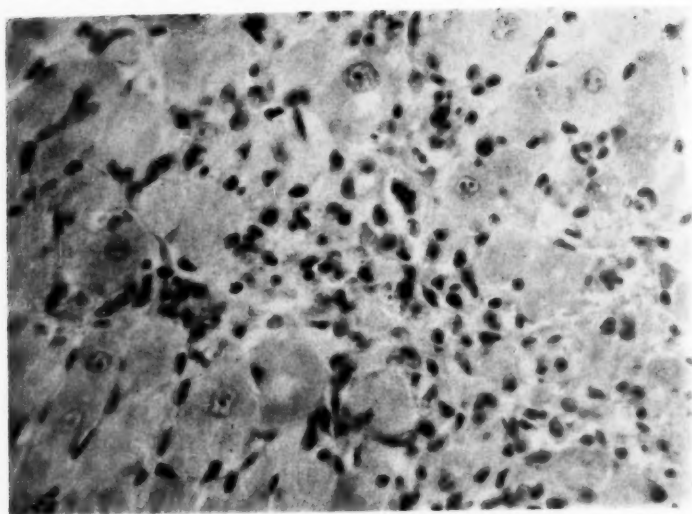


Fig. 7.

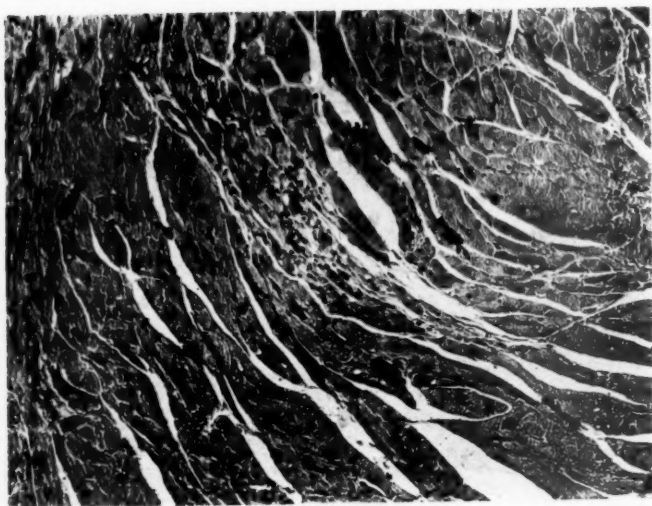


Fig. 8.

Some reflections relating to the article:

»General Cell Degenerations as a Result of Vitamin A Deficiency. Cod-Liver Oil in Large Doses», by P. Henriksen, M.D.

By

ERIK AGDUHR, Upsala.

Since 1922, when for the first time organic Cod-liver Oil (c.l.o.) lesions were found in my experimental animals, I have performed numbers of experiments on this subject. During 1925 and later, some of the results arrived at have been presented in several publications. In certain quarters, however, especially those with mercantile interests, these results were very ill received.

Several attacks were made upon me by representatives of the pharmacological departement of the University of Oslo. One of the most recent is published in this periodical under the heading given above.

Up tho the present not a single relevant objection, founded on facts, has been raised against my results. On the contrary, even in the department above mentioned, my results have been verified in all essential points although the arrangement of the experiments there and the degree of objectivity shown are anything but suitable for a control.

As a clear example of the average objectivity shown by HENRIKSEN, his figure-reference »(1; Fig. 6)»¹ may serve.

On this account it may from my side be quite sufficient to correct only a few of his misunderstandings by way of further illustrating this point.

¹ Fig. 6 in my paper mentioned by HENRIKSEN with incorrect title shows in the text an edematous mouse, and in the plate, fig. 6 shows a detail of a »thromb». Probably it is fig. 24, plate 9, which is aimed at. The title of the paper in question is: »Post-natal development under different conditions of nutrition and circumstances of functioning. 1) The Changes in the heart through the presence of Cod-liver oil (Ol. jecoris Aselli) in the food». Acta paediatr. Vol. V. Fasc. 3—4. 1926.

HENRIKSEN asserts that my experimental mice received a dose of c.l.o. corresponding to 10 c.c. pr kg./day.

HENRIKSEN writes: »When one in addition sees AGDUHR's handsome and instructive illustrations of the changes in the heart (1, Fig. 6)¹, it is natural to ask by what means this heart functions — — — — In my opinion, there is nothing in AGDUHR's reports to justify one in regarding Cod-liver oil as »poisonous». There is, on the other hand, no doubt that it may be abused and thus cause injury, just as meat, sugar and other foods or medicines when used in great quantities.»

In actuality the geatest dose of c.l.o. given to my experimental mice corresponds to 5 c.c. pr kg./day.

Three years ago I myself did not understand by what means these hearts functioned, and therefore I made up my mind to interest an expert in electrocardiographic examinations in the problem, and I succeeded in getting an eminent expert in Docent N. STENSTRÖM. Together we have taken more than 1000 electrocardiograms on series of these and other experimental animals. The electrocardiograms speak for themselves as plainly as anyone could wish. Already a dose of c.l.o. corresponding to 0.1 c.c. kg./day has caused not only anatomical lesions but also functional disturbances (proved electrocardiographically) in mice, dogs, pigs and calves (the only species which received such small quantities). These small doses af c.l.o. have caused more pronounced anatomical and functional (electrocardiographical) heart lesions than a quantity of fat of cattle 20 times as large, which was given to some control-animals.

¹ See the note p. 489.

Another thing that shows the risk of these connective tissue indurations also is the fact that some rabbits and mice died from ruptures in areas of connective tissue in the outer wall of the right ventricle.

It ought to be pointed out that the degree of the appearance of c.l.o.-lesions is to a certain extent dependent on the composition of the basal diet. As an example of the importance of this factor it may be mentioned, that the »thrombs» (pictured in pl. 1—6, fig. 1—20¹) arose only if the basal diet (see nearer in Series II¹) was to begin with defective in Mac Collums mixture of salts. On the other hand, the »thrombs» do not arise from the basal diet alone, but from a co-operation of the c.l.o. and the partly defective basal diet. An addition of vitellus or lecithin to the basal diet causes an increase of the c.l.o.-lesions; and if the quantities added are large enough the control-animals also acquire lesions (see also my papers 1—3)^{1,2,3}.

Animals in experiments with c.l.o. take less quantities of food, when the c.l.o.-lesions appear more clearly. From this fact, among others, it can be seen how inexact the dosing with c.l.o. used by HENRIKSEN really is. In addition H. has worked with animals so insensible to c.l.o. as white rats, which were kept on a »complete diet». In these animals relatively small organic changes are met with also when they died from the toxicity of c.l.o.

When one knows in addition that HENRIKSEN holds the opinion that if a white rat, on »complete diet» can endure

¹ AGDUHR, ERIK, Post-natal development etc. I. c. 1926.

² " " Are the so-called »A» vitamins in Cod-liver oil etc. Ibid. 1928.

³ AGDUHR, ERIK, Overdosing with Cod-liver oil and its influence etc. Abstr. 3th. Vet. Congr., Oslo 2/7 1928.

X gr. kg./day of c.l.o., a human being also can stand the corresponding quantity, independent of that basal diet he may be receiving; and further that: »In a rat, the injury takes from 4 to 18 months or longer to appear. In the human this corresponds to from 3 to 15 years»(!!!); then one can quite well understand how HENRIKSEN can write: »If the limit for the medical dose is put at 1.00 gm pr kg. bodyweight, one is taking no risks whatever.»

HENRIKSEN considers also that the healing of the heart-muscle arises from the nuclei of the sarcolem¹. As is well-known, such nuclei do not exist.

Further details illustrating the real nature of HENRIKSEN'S investigations are to be found in the paper mentioned below¹, and in my reply to it.²

All I have written on the toxicity of Cod-liver oils is founded upon consistent results from numbers of experiments performed in different ways; and the results can certainly be confirmed by anyone who knows how to perform an experiment in such a way as to obtain a real control.

Announcement with reference to Prof. Erik Agduhr's criticism

»Some reflections etc.».

By

P. HENRIKSEN.

As I have recently returned from a protracted trip abroad, and have heard from the editorial board of *Acta Paediatrica* that my answer to Prof. AGDUHR'S criticism can not be included in the already printed number of this periodical without greatly delaying its distribution, I hereby announce that my answer will appear in the next number.

¹ HENRIKSEN, P., »Tran i smaa og store doser». Norsk Vet:tidskr. 1928.

² AGDUHR, E., Histo-experimentella studier (Svar på Dr Henriksens artikel: »Tran i smaa og store doser»). Norsk Vet:tidskrift 1928.

FROM THE ANATOMICAL INSTITUTE OF VETERINÄRHÖGSKOLAN, STOCKHOLM, THE ANATOMICAL INSTITUTE OF THE UNIVERSITY OF UPPSALA AND THE ELECTROCARDIOGRAPHIC LABORATORY OF SERAFIMERLASARETTET, STOCKHOLM.

The Appearance of the Electrocardiogram in Heart Lesions produced by Cod Liver Oil Treatment.¹

By

ERIK ABDOHR, M. D. and **NILS STENSTRÖM, M. D.**
Professor of anatomy, Uppsala. Docent of medicine, Stockholm.

Contents.

Introduction.

Survey of the present knowledge of the anatomical heart lesions produced by cod liver oil.

Some of the histo-technical methods employed.

Part I. A study on the electrocardiogram in white mice, when treated with cod liver oil.

A) The appearance of the electrocardiogram in white mice under normal conditions.

a) Methods of examination.

b) The normal Ecg. of white mice.

B) The appearance of the Ecg. in white mice treated with cod liver oil preparations.

Summary.

Part II. A study of the behaviour of the myocardial lesions in albino mice after the cessation of the cod liver oil medication.

Summary.

Part III. The electrocardiogram in albino rats treated with cod liver oil

A) The normal conditions in the rats.

B) The conditions in rats treated with cod liver oil.

Summary.

Part IV. The electrocardiogram in rabbits treated with cod liver oil.

Summary.

¹ Received for publication Jan. 5. 1929.

- Part V. The electrocardiogram in dogs treated with cod liver oil.
Summary.
- Part VI. The electrocardiogram in pigs treated with cod liver oil.
Summary.
- Part VII. The electrocardiogram in calves treated with cod liver oil.
Summary.
- Part VIII. An investigation of the absorption of the cod liver oil by the digestive tube.
Summary.

Introduction.

In previously published papers (1—8) on investigations into the influence of cod liver oil (*Oleum jecoris*, Ph. Suec.) treatment on the organism it has been shown by one of us (AGDUHR), that, in addition to toxical changes in many other organs important morphological lesions can be proved to occur also in the heart. Often these lesions are so highly pronounced that considerable disturbances of the function of the heart must be assumed.

The following investigations were started in the view to investigate, what of these disturbances might appear intravital. The morphological changes proved mainly involve the muscle of the heart, and consequently the functional disturbances, which might be expected, ought to manifest themselves as changes in the mechanism of contraction.

When planning these investigations, we found that most of the methods for examining the heart functions could not be applied in the case of the smaller animals, and there remained as the only one suitable for our purpose the recording of the electrocardiogram (Ecg.). From the very start, however, we were well aware of the limited possibilities of this method. As we really suspected to find rather large alterations in the Ecg., even thinking it probable that we could investigate the

connection between localized anatomical lesions and the appearance of the Ecg., we subjected our animals to a rather detailed examination. Thereby the one of us, AGDUHR, has managed the feeding details, which are mainly only repetitions of his previous experiments, as well as the anatomical examination of the hearts, while the other, STENSTRÖM, is responsible for the recording of the Ecg:s and their interpretation. When comparing the electrocardiographic and anatomical signs of lesions of the hearts, we have worked separately, so that a definite diagnosis was made from the electrocardiographic as well as from the anatomical point of view before a comparison of the results was made.

The investigations were begun in the beginning of 1926, when the behaviour of the Ecg. was studied in some mice, which had already for a longer time been the subject of treatment with cod liver oil (c.l.o.) and in which, judging from previous experiences (AGDUHR), obvious lesions of the heart ought to be found. These Ecg:s were compared with those from control animals, which had received the same basal diet but had not been treated with c.l.o. About 70 mice were examined and *it was proved that even very highly pronounced morphological heart injuries could be present without the Ecg. showing any obvious changes from what at this time could be regarded as the normal.* On this account it became necessary to subject the experimental animals to repeated electrocardiographic examinations during the whole time of treatment with c.l.o., and further by parallel examinations on control animals, which were not given the c.l.o., to establish the eventual variations in their Ecg. during a corresponding period of time.

In February and March 1926 a series of such investigations was started, and they have embraced about 120 mice divided into groups of 5 to 10 animals, fed with different basal diets and different preparations of c.l.o. (Ol. Jecoris, Ph. Suec., and variations of this). Ecg:s of the animals have been recorded every month or at longer intervals, and when the animals died or were killed their whole hearts have been made

the subjects of sectioning and microscopical examination. On account of the high heart rate and the rather small deflections in the Ecg. mice are of course less suitable as subjects of an electrocardiographical investigation, but on the other hand they are very convenient for feeding experiments and it is relatively easy to examine thoroughly their small hearts in unbroken series of sections at the morphological post mortem control.

Consequently we found it necessary to investigate the behaviour of the Ecg. in other species of animals also, and we have investigated in the same way albino rats (16 head), dogs (11 head), rabbits (17 head), pigs (3 head) and calves (6 head). The results presented in the following have been gathered from in all over 1000 electrocardiographic examinations of these animals.

The recording of the Ecg. was performed with a string galvanometer, model of EINTHOVEN (manufactured by A. HILL, Lund). The leading off method, as is described more fully below, has varied somewhat in the different species of animals, but in the same animals from the one occasion to another the recording has been made with the circumstances as far as possible reproduced. We always worked according to the compensation method, and the curves have been made up to the usual standard, so that a deviation of the string of one cm. most possibly exactly corresponds to 1 millivolt. In every curve the deviation due to this difference in potential has been photographed. In all cases the Ecg. has been recorded in the three usual leads, between the two forelegs (I), between right foreleg and left hindleg (II) and between the left fore- and left hindleg (III).

Survey of the present knowledge of the anatomical heart lesions produced by cod liver oil.

So far as we know no electrocardiographic investigations in animals or human beings concerning injuries caused by treat-

ment with c.l.o. have been previously published. On the other hand, one of us has studied anatomically changes appearing in different organs, among others also in the heart, by c.l.o. medication. (AGDUHR 1—8.) The principal results from these investigations can briefly be summed up as follows:

In addition to the favourable vitamine action exercised on the organism by c.l.o., this remedy also possesses an unfavourable toxic influence.

The alterations of the heart induced by this toxic property of c.l.o. have been shown to exist in various kinds of animals, such as Albino mice, rats, rabbits, calves, pigs, dogs and cats, and also in man (AGDUHR and MALMBERG (12). See 6, supplement, p. 315 and 8!).

The lesions of the heart are more pronounced when large doses of c.l.o. are given than when small quantities are employed. It has been found that the therapeutic c.l.o. doses recommended in several textbooks of Pharmacology (FRÖHNER, POULSSON i.a.), and even much smaller doses under certain circumstances, are capable of producing lesions of the heart. The character of the alterations varies, but in the muscle cells pigment degeneration, fatty degeneration, transformation into connective tissue, calcareous incrustations, etc. are fairly common lesions caused by c.l.o. (1—8). No reaction, however, of the protecting apparatus of the organism (infiltration of white blood-corpuscles) can anywhere be proved.

The composition of the basal diet can also influence the kind of lesions offered. So for example, by dosing with c.l.o. in a quantity corresponding to 5 cc. per kg. bodyweight of the animal per day »thrombs» usually appear in the hearts of mice (see in series II. AGDUHR 2!), which during the first 4 months of the period of the experiment did not get Mc Collums mixture of salts added to their basal diet (which consisted of white bread). When Mc C.'s mixture of salts is added to this basal diet from the beginning of the experiment no »thrombs» developed. This basal diet itself, with or without Mc C.'s mixture of salts, can not cause the development of such »thrombs».

The basal diet, above all its composition, plays a certain rôle in the resistance offered by the animals to the toxic property of the c.l.o.; but even when animals are provided with a thoroughly good basal diet, rather small doses of c.l.o., given for long periods, can induce lesions in the animals experimented on.

In calves, where the cells of the atrioventricular bundle and those of the Purkinje fibres are easily distinguished histologically from the usual heart muscle cells, special investigations have shown that by treatment with small quantities of c.l.o. the cells mentioned were more or less altered, while the cells of the proper heart muscle remained intact. On this account AGDUHR has recommended such treatment as a method useful when studying the system of bundle- and Purkinje cells (5).

Besides *Oleum jecoris* many other kinds of c.l.o. also, of almost the same quality, such for example, as the ones marked »Peter Møller», »Leo», »Gadololja» and »Prof. Hjorts, Oslo, hermetically enclosed c.l.o.», have been examined with regard to their toxicity. No obvious differences either quantitative or qualitative could be clearly distinguished with regard to the toxic effect upon the heart muscle of these different preparations.

Cod liver oil administered as an emulsion (AGDUHR 4) with gum arabic, or as »Grasinol» (AGDUHR 8), has a more unfavourable influence on the experimental animals (white mice) than corresponding doses of pure c.l.o.

Parallel experiments (white mice) with various kinds of fats — inter alia, those obtained from pigs, cattle and dogs, olive oil, rape oil, sesame oil, cocoa fat and whale oil — have not caused alterations comparable with those produced by cod liver oil. In these cases and in the greater number of the fats and oils thus investigated, no anatomical alterations of the hearts have been observable (AGDUHR 8).

By means of extraction with acidulated alcohol and by oxidation at a heat of 130° C. for 72 hours c.l.o. has been made vitamine poor and even vitamine free, practically speaking.

Parallel to dosage experiments on white mice when c.l.o. rich in vitamins was employed, other experiments have been made, the above mentioned vitamin poor c.l.o. being then used. In the case of these last mentioned, experiments alterations in the organism have been produced, which possibly were somewhat less pronounced than those brought about by the use of vitamin rich c.l.o. (AGDUHR 6 and 8).

Animals of different species have proved to be different in their sensibility to the toxic effect of c.l.o. If we reckon with a fixed dose of c.l.o. per kg. bodyweight and compare the lesions of the heart produced by this dose, we find the animals to be sensitive in the following order: rabbits, calves, mice, pigs and, with about the equal sensibility, rats, dogs and cats. Even within the same species different animals can show a somewhat different sensibility (AGDUHR 2, 3 and 6).

Good ventilation and good hygienic conditions in general, as well as summer sunlight add not inconsiderably to the power of resistance of the animals (white mice and rabbits) against the unfavourable toxic influences of c.l.o.

A radiation of the c.l.o. with ultraviolet rays seems to diminish its toxic property. A similar radiation of the basal diet as well as of the experimental animals themselves (white mice) seems to increase the resistance offered by them to the toxic property of the c.l.o. (AGDUHR 6 and 8).

Some of the histo-technical Methods employed.

Fixation. For the preservation of the heart muscle-tissue, it has throughout been 'fixed' in a mixture of saturated aqueous solution of mercuric chloride and formalin (about 40 per cent solution of formaldehyde gas) in equal volumes. The pieces of tissue remain in this mixture for about twenty-four hours and are then transferred to graded alcohol, beginning with 70 per cent.

Hearts from white mice and rats were fixed in a single piece, and from the beginning the fixing fluid was brought

into the cavities of the heart. The cavities of the rabbit hearts also were delivered from their blood content and filled with the fixing fluid, in which the hearts were immersed for two hours. Afterwards the heart was divided by five cross-incisions into six pieces. One incision was made through the annuli fibrosi and the others ran parallel to the first. In this way the ventriculi were divided into four as thick cross plate pieces, and the atria also formed two pieces of almost equal thickness. Then the six pieces remained in the fixing fluid for twentytwo hours. By means of this division it was possible to get a cross-section for histological examination of the ventriculi on a level lying at a distance of $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$ and $\frac{3}{4}$ of the longitudinal axis of the left heart-ventricle by sectioning the second and third piece only, while at the same time great parts of the heart could be used for frozen section and for showing fats and lipoids.

Hearts of calves, pigs and dogs included in these investigations were fixed in ten per cent formalin for from one to two days, then chosen pieces were fixed once more in the fixing fluid mentioned above. These pieces embraced above all the thicker parts of the conduction system (Atrioventricular bundle, moderator bands etc.) besides including parts of the atrial walls and of the ventricular walls as well.

In some cases pieces of the heart-muscles are fixed in 96 per cent alcohol.

Sectioning. The pieces mentioned containing parts of the conduction system were systematically put into paraffin- and frozen section. Also other pieces of hearts from these larger experimental animals were sectioned in the same way.

The rabbit's heart was usually, in its second and fourth cross plate pieces of the ventricle (counted from the apex of the heart) and in the upper piece of its atria, put into ribbons of paraffin sections ($10\ \mu$ thick), of which every twentieth section was stained and examined. The lower part of the atria and the first and second plate piece of the ventricle were usually put into frozen sections.

The hearts of the albino rats concerned in these investi-

gations were sectioned in the same way as those of the rabbits only with the difference that their hearts were not divided into six cross plates until the fixation was finished.

Every group of the white mice, which were the subject of medication with an equal quantity of c.l.o., contains many animals. The hearts of most of these animals were put into ribbons of parafin sections, but pieces of hearts of one to two animals of every group were put into frozen sections. In several cases the whole heart was put into frozen sections and every section was stained with hematoxylin, every twentieth section stained also with eosin, while most of the other sections were stained with Sudan III or Sharlach R.

Staining. Besides some special staining methods such, for example, as those for fat, for demonstrating Glycogen, for demonstrating smaller calcareous incrustations, for nerve fibres and cells, mitochondria, Q-grains (sarcosomes) etc. usually hematoxylin and eosin as well as Mallory's connective tissue stain are used.

Part I. A study on the electrocardiogram in white mice, when treated with cod liver oil.

A. The appearance of the electrocardiogram in white mice under normal conditions.

Methods of examination.

After having tested several methods of leading off the Ecg. in these very small animals, we found it most convenient to wind bandage electrodes round their extremities. The electrodes consisted of small plates of zinc, amalgamated with mercury, around which was wound a piece of cotton wool; this was damped with a salt solution and wound also a turn around the extremity, after the coat of this had first been moistened with the solution. The zinc plates used measured about 2×3 cm. and their surface was enlarged through rifling. Appreciable disturbances through polarization did not then occur.

The Ecg. on every examination was recorded in the three usual leads: I, between the forelegs, II, between the right fore- and the left hindleg and III, between the left fore- and the left hindleg. We have always made certain, that only the extremity, not the adjacent part of the body, was in contact with the electrode, and also that the bedding was perfectly dry, and that thus there was no contact made by salt solution between the different electrodes. Sometimes, when the deviations of the string were very small or could not be perceived, as in our experience not seldom occurs in lead I in the mouse, we suspected such a short circuit to be present between the electrodes. On such occasions the control of the application of the electrodes never proved the presence of any contact between them, made up by moist bedding, and the fact that in such cases the deviations of the Ecg. in lead II and in lead III were almost identical in height and appearance, excludes the suspected deficiency. In series of Ecg., obtained from the same animal, it sometimes occurs, that the height of the deviations in all leads are found much reduced in comparison with their height in the previous and following records, but that the outlines of the curves otherwise show no appreciable change. This occurs although the sensitivity of the galvanometer on the different occasions is the same — the deviation of the string for a difference in potential of 1 millivolt is photographically recorded in each curve. This it is true can be caused by changes in the mechanism of contraction of the heart, but the possibly that, in spite of all precautions, a shunt has been present, with the leading matter consisting of moisture in the coat of the animal must not be left out of consideration. To illustrate this experience we may refer to the set of Ecg. no. 4, where the deviations in the curves in leads II and III on August 18 are evidently smaller but similar in outline to the curves from the previous and subsequent examinations.

The mice are examined in recumbent position, nailed fast to a plate of cork with needles through their four paws, nose and tail. To avoid the pain, which might be caused through

the penetration of the needles, they are narcotized previous to the examination, shut up in a glass-bottle containing cotton wool moistened with ether. Sufficient aëration of this bottle to evade suffocation was always provided. Usually the animals awoke immediately after the fixation or already during the application of the electrodes; during the recording of the Ecg. they were awake, and when they were set loose, they moved freely and appeared to be not much influenced by the narcotization. During deep narcosis there sometimes appeared a slow and irregular heart action, and on such cases the recording of the Ecg. was adjourned, until we could prove that the animal was awake.

The times in all records are measured in the lead II, whereby the curve with the aid of a projection apparatus was enlarged on a millimeter scale, so that one second was equivalent to a distance of 50 cm. As regards distinct details the measurement are reliable to less than 0.002 sec., but in the tables differences of time less than 0.0025 sec. are not noted.

To record a deviation of 1 cm. for a difference in potential of 1 millivolt, the distention of the string must of course be varied to correspond to the electric resistance of the animal. It might happen that the inertia of the instrument is altered by this so that the outlines of the curve are deformed, and even the times of the quick deviations of the Ecg. might be altered when we approach the limits of power of the instrument. According to our experience, variations in the power of the magnet field in the instrument are a yet more serious source of mischief of this kind, in as much as a weakening of the current to the magnets below a certain point makes the string a great deal slower. In our instrument this current, delivered from an accumulator, can be varied, and its strength is to be controlled by an ampère meter. Since we already in an early stage of our work noticed the importance of this source of error, we have always worked with exactly the same strength of current to the magnet field. To be sure that errors of the above mentioned kinds have not influenced the measures of our curves, we have also in each curve measured

the time in which the millivolt deviation was accomplished by the string. This time, in the curves approved, has varied within extreme limits of 0.005 and 0.0125, but has in most cases amounted to 0.0075—0.01 sec. We may appoint that the sensitivity of our instrument is considerably superior to that of instruments of the other makes, which we have had opportunity to test. In cases where the sensitivity has reached the lower limit just fixed, the width of the R-summit, which rather constantly amounts to 0.01 sec., has not been perceptibly increased from the value recorded on other occasions in the same animal. On some few occasions the inertia of the instrument has been greater because of discharge of the battery to the magnet field, and the curves then were obviously deformed, lacking the more delicate details; such curves have been refused. From the causes we have mentioned we are convinced, that, although the recording of the Ecg. in the mouse brings our instrument to the limits of its powers, our curves and the times of the Ecg:s given in this paper are sufficiently reliable for our purpose.

The hearts, when the animals died or were killed, were fixed in a solution consisting of equal parts 40 % formaldehyde solution and concentrated aqueous solution of mercuric chloride. They were embedded in paraffine and transversally cut in a series of sections, which were stained either with haematoxyline-eosine dye or according to Mallory's connective tissue staining method. Concerning the histo-technical details see p. 499—501.

With regard to alterations found in animals treated with cod liver oil, it seemed to be of value to be able to make a comparison between the outlines of the Ecg. and the proportional quantities of musculature in the left and in the right ventricle. Therefore we made measurements of the thickness of the outer ventricular walls in our preparations, selecting for measurement the sections at a distance of $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$ and $\frac{3}{4}$ of the length between apex and the base of the ventricle. The thickness of a wall usually varies greatly in different places in the same cross section; on this account, measurements

were made at different points in the wall, and the measurements here given are the average values of the measurements made. Of course the thickness of the walls also varies very much, depending on the state of the contraction of the heart when fixed. As for our ends we only use the proportion between the left and right ventricular muscle, the state of contraction could be left out of consideration, if both ventricles remained in the same state of extension. On a closer examination, however, this proved not to be the case, but sometimes the one — most frequently the right — ventricle was considerably more distended than the other.

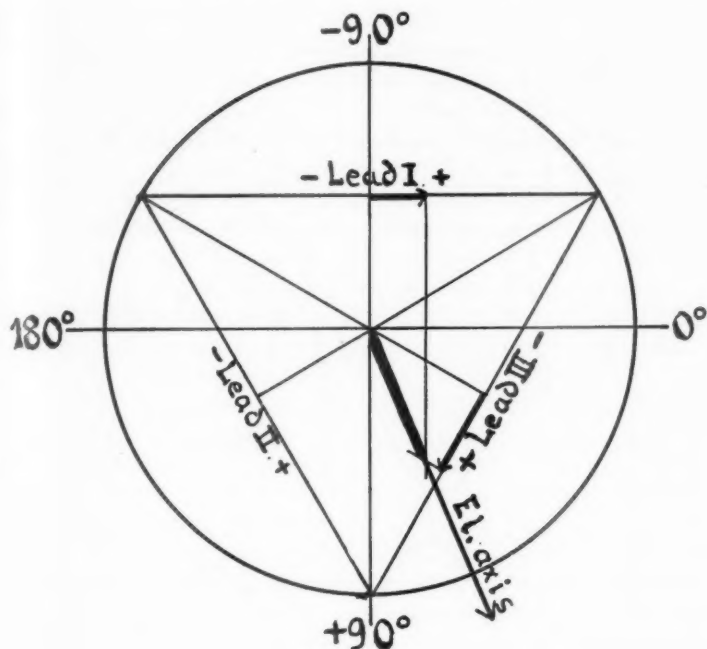
To be able to appreciate the relative thickness of the walls it was therefore necessary to pay attention to the distention of the ventricle. This we have performed in the following way. The left ventricle in the sections was of circular or oval shape and in the three above mentioned sections two of its diameters were measured, the one through the middle of the interventricular septum and the other perpendicular to this. The cross section of the ventricle then is assumed to be of circular shape and the average length of the six diameters is accepted as the diameter of this circle. By multiplying this diameter with π and with the average thickness of the wall we get our comparative measurement of the muscle of the left ventricle. The right ventricle in the sections has usually the shape of the falx of the moon with its septal limit more or less concave. When the ventricle is much extended, however, the shape of this figure is greatly varied, and it is hardly possible to appreciate the length of the wall by geometrical calculations. Therefore we measured this length directly in the three sections, and by multiplying the average of these lengths with the average thickness of the wall we get our comparative measurement of the mass of muscle in the right ventricle. By dividing the comparative measurements thus found of the left wall with those of the right we find the relation between the muscle of the left and of the right ventricle, and this relation we term *index*. As the whole interventricular septum in these calculations is conferred to

the left ventricle our index must show to high, but we think it accurate enough for our aim i.e. to get an idea of the proportion between the measurements of the left and the right ventricular wall, which in any case could hardly be more than very approximate. For a comparison we have also calculated the relation between the measurements of the average thickness of the outer ventricular walls without any consideration of the distension, and in the following we also give this unreduced index and put it within parenthesis.

The index in the control mice of group I was found to be on an average 2.9 ± 0.32 (3.5 ± 0.38), i.e. the calculated mass of muscle in the left ventricle, including the septum, was 2.9 times as great as in the right outer ventricular wall. The values of the index in the other group of controls, group 2, are considerably higher or on an average (5.6 ± 0.41), which may depend on the fact that these animals received a better basal diet. In the greater part of our experiments, however, the basal diet was the same as in group 1 and therefore we find it more right to assume the index of the animals of this group to be the normal in these experiments than to use the average index of all the controls.

When we tried to form an opinion of the relation between the strength of the left and the right ventricular muscle from the shape of the Ecg., we used the method, founded on the EINTHOVEN principle of the equilateral triangle, described by CARTER, RICHTER and GREENE (12). The direction of the so called electrical axis of the heart is thus expressed in angles within a coordinate system as seen from the textfig. 1. Yet, we must mention, that the measuring of the deflections of the Ecg. in mice, which often are very diminutive in size, may be very difficult and the errors in the calculations of the axis rather great. The method therefore in the case of these animals is even less reliable than when applied to the human heart.

The number of normal hearts in our material for examination is not sufficiently great to give an adequate knowledge of the limits between which the direction of the axis normally



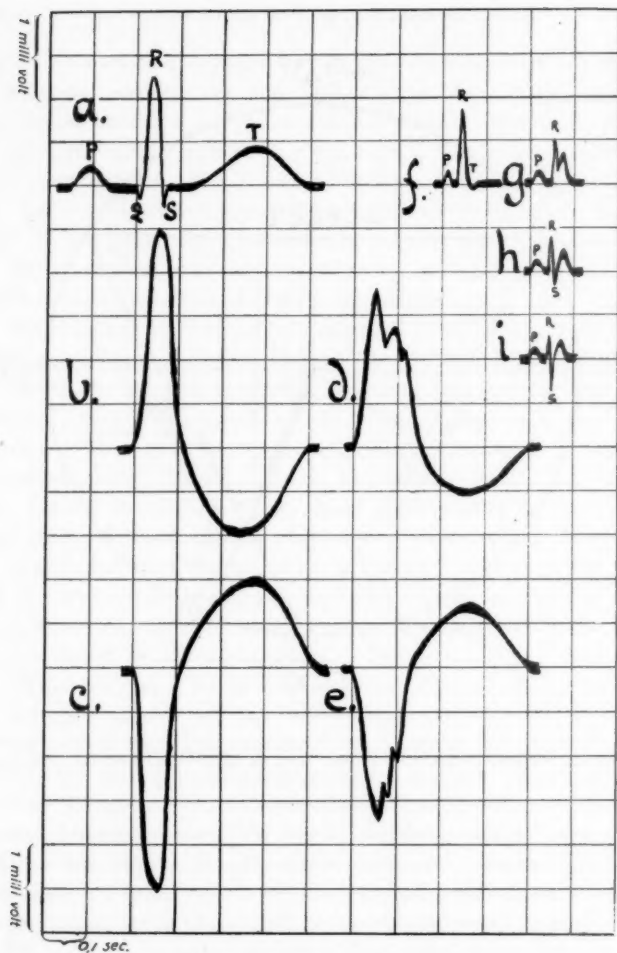
Textfig. 1.

Example of the construction of the «electrical axis» of the heart in a case of upwards directed deflections of the Ecg. in lead I and lead III. The axis constructed lies at about $+70^\circ$.

may vary in the position of the body we have used in our Ecg.-examinations. In mice where the Ecg. does not exhibit clearly abnormal features, however, the axis, as in man, has its direction between 0° and $+90^\circ$, and most commonly a direction between $+60^\circ$ and $+85^\circ$ is found.

To aid the reader not acquainted with the characteristics of the Ecg. and its variations under pathological conditions we may give the following somewhat schematic survey of this chapter of patho-physiology:

The normal Ecg. in man and the usual experimental animals (dogs, cats, rabbits) has features corresponding to text-



Explanation to the textfig. 2.

- a) represents the features of the normal Ecg. in man.
- b) gives the outlines of a dextrocardiogram in lead III or a levocardiogram in lead I. and
- c) a levocardiogram in lead III or a dextrocardiogram in lead I.
- d) represents the aberrant curve of a right bundle branch block in lead I or a left bundle branch block in lead III and
- e) represents the aberrant curve of a left bundle branch block in lead I or a right bundle branch block in lead III.
- f) gives the usual normal Ecg. of the mouse in lead III and g, h and i) are drawn from different types of aberrant curves in lead II or III of the mouse representing what we in this paper have termed "typical c.l.o. Ecg.s".

figure 2 a. The summits are named according to the terminology of EINTHOVEN. The *P-summit* is caused by the activation and contraction of the auricle, and the remaining part of the curve is produced by the same processes in the ventricle. The time elapsing between the initiation of *P* and the initiation of the ventricular complex is termed the *auriculo-ventricular (a-v) conduction time*. During this time the auricle contracts and the impulse of contraction passes the bundle of His' into the ventricle. The initial part of the ventricular complex, *QRS*, is produced by the spread of the impulse of contraction, or the activation and initiation of contraction of the ventricular muscle and the ventricular contraction is performed in the time between the beginning of *Q* and the end of *T*.

The spread of the impulse within the ventricle follows the conduction system i.e. the arborisations of the bundle of His' and their continuance in the Purkinje fibres. According to the length of these paths different points of the muscle start their contraction at different, successive times, but some of them simultaneously. Thus the passage of the impulse of contraction to one point or some points of the left ventricular muscle takes the same time as to corresponding places in the right ventricle, and one or more points in either ventricle start their contraction simultaneously. The impulse of the activation passes the bundle branches on each side of the interventricular septum, in the right ventricle spreading in the same direction as the hands of a clock and in the left in the opposite way. If we look at the conditions in either ventricle separately, the activation of the right ventricle with the usual leading off methods produces a definite curve, a *dextrocardiogram* (Textfig. 2, fig. b and c), which in man has its initial deflection in lead III directed upwards and in lead I usually directed downwards, and the activation of the left ventricle produces a curve of about the same shape but with the inverse direction, the *levocardiogram* (Textfig. 2, b and c). The summation of these curves in a definite ideal relation of time constitutes the normal Ecg.

Being dependent on the leading off direction, this sum-

mation curve has different features in the different leads and in different positions of the heart, but its shape is also dependent on the mass of muscle in either ventricle. Thus a relative augmentation of the muscle of the right ventricle which might also change the position of the heart, a *right ventricular preponderance*, gives the summation curve features reminiscent of the dextrocardiogram, and then the predominant deflection in lead I is the downwards directed S-deflection, and the upwards directed R-deflection predominates in lead III. In *left ventricular preponderance* the inverse is true. With the aid of the equilateral triangle of EINTHOVEN the size and direction of the resultante of the electrical forces producing the Ecg., termed for short the *electrical axis* of the heart, can be constructed as is done in the textfig. 1.

The conducting tissue of the heart may be injured so that its power of conduction is destroyed. Such a destruction, a *block*, may be *complete* or *incomplete*. The incomplete blocks may appear as a temporary and then periodic exhaustion of the tissue, which then conducts a couple of impulses but now and then *drops a beat*, or they may appear as a *constantly slow conduction*. In blocks localized in the bundle branches, the ideal summation of the activation and contraction of either ventricle is disturbed. The blocked ventricle is then activated not by its bundle branch but from the other ventricle, the impulse of activation passing from this through the septal muscle. As the proper muscle of the heart conducts considerably slower than the specific conducting tissue, the blocked ventricle contracts later than the other. These events appear in the Ecg. so that instead of the normal curve there occurs an *aberrant Ecg.* (Textfig. 2, d and e). In a right bundle branch block this has the outlines of a levocardiogram with a broad and notched initial complex, reflecting the increased time and irregular way of starting the contraction of the heart muscle, and in the left bundle branch block in the same way it has features similar to a dextrocardiogram.

The normal Ecg. of white mice.

As far as we know no experience of the features of the Ecg. in normal mice has previously been acquired. To obtain a knowledge of this and of the variations to which it might be subjected during a period of time corresponding to our experiments we repeatedly recorded the Ecg. in two groups of mice, the one between the ages of $8\frac{1}{2}$ and $12\frac{1}{2}$ months and the other between the ages of 1 and 12 months. These animals lived under the same conditions as the animals in the c.l.o. experiments and on a diet, in the former group (5 animals) consisting of white bread, Mc Collum's mixture of salts and water, and in the latter (4 animals) of bread, oats, whole milk and Mc Collum's mixture of salts. As examples of normal Ecg. of mice those curves may also serve, which were recorded before the initiation of c.l.o. treatment in two groups of mice (each of 10 animals), which later were treated with emulsion of c.l.o. ad libitum (Table 1 groups 20 and 21); but with the reservation that these animals were then very young — $1\frac{1}{3}$ to 2 months of age. Since the electrocardiographic control in the other animals treated with c.l.o. was commenced only after the animals had been for some time under the influence of the oil, the initial curves of these animals can not be taken as normal, but since the Ecg-control was usually commenced before it was usual for evident morphological changes, according to previous experience, to occur, and before the animals were perceptibly influenced, possibly the greater number of these curves represent the normal Ecg. of the animal in question.

To illustrate what, from the experience of the present control curves, we may take to represent the normal conditions, we reproduce the sets of Ecg:s 1 and 2, obtained from one animal of either group of controls.

The set of Ecg:s No. 1 is recorded from one of the animals (right ear cut, left ear split) in the group 1 (table 1 in part I B of this series of publications), fed with white bread, Mc Collum's mixture of salts and water. The first records were ob-

tained when the animal was $8\frac{1}{2}$ months old. Except that the deflections in lead I in the first record are somewhat smaller than later, the curve in three observations has rather constant features; its measurements are found in the table 2. The index was 3.1 (2.6).

When the animal was killed on April 28, 1927 its body-weight had reached 24 grams. The post-natal growth is seen from the the weight curve *a* in Diagram I.

At *post mortem examination* the mouse showed no pathological changes. At *histological examination of the heart*, some muscle cells with pycnotic nuclei and some others with simple atrophy were met with. Also muscle cells with vacuolous degeneration could be found. Upon the whole the alterations in the myocardium of this mouse were very small.

Of the remaining four animals of this group, two show Ecg:s rather similar to that reproduced. In the one, the electric axis of the heart during the time of observation turned from $+75^\circ$ to $+50^\circ$, and the index was found to be 2.7 (3.5). In the other animal the axis turned from $+45^\circ$ to $+90^\circ$ which might indicate a slight preponderance of the right ventricle but the index was found to be 4.0 (3.1). The other two animals already at the first examination showed a predominating downwards directed deflection in lead I, and the curves retained their features in the following examinations. The electrical axis of the hearts in both cases was about $+110^\circ$ and the index concordant to this in the one was 1.8 (3.1), but in the other there was a rather normal relation, the index counting 3.1 (5.1).

The times of the Ecg:s vary to about the same extent as in the animal first described, and they may thus be taken as comparatively constant. The absolute times are in none of the cases so long, that they seem pathological.

The average value of the post natal growth in weight of the animals can be seen from the curve *b* in diagram I.

Post mortem examination: At the end of March 1927 one animal of this group died on account on infection (compare p. 514 and 520). The other five macroscopically showed no pathological changes. On the histological examination of their hearts the myocardium showed, broadly speaking, only slight changes. Here and there muscle-cells with pycnotic nuclei and others with simple atrophy appeared. Also a few vacuolous degenerating muscle-cells occurred. In some places a small increase — at least relatively — of the connective stroma tissue was met with. On the whole, the changes must be regarded as very small, but they were, however, a little more pronounced than in the follow-

ing group of control animals. No injuries so localized that they might change the direction of the spread of the impulse of contraction, i.e. in the place of the bundle branches, could be detected.

Considering that these animals are controls, it must be admitted that their Ecg:s show rather great individual differences, and the Ecg. of the two last animal must be considered as pathological, all the more because such ecg:s indicating right preponderance or left bundle branch block are never met with in the initial examinations of those animals which were given the oil, except on some few occasions in the mice, which received emulsion of c.l.o., and where the initial curve was evidently already altered. The cause of the alterations here discussed might be that this group of animals was subjected to some infectious disease even affecting the heart. It is quite possible that such a disease has injured the intraventricular conduction system, although we have not been able to detect the morphological damage; but the change in balance between the left and right ventricle might just as well be due to alterations in the mass of musculature, secondarily caused by a valvular disease of the heart, or by disease of the kidney, or by general disease of the vessels, causing hypertonia. However, we can not state positively the causes of such alterations, as we know nothing of them from the examinations we were able to perform in our animals. That an infection such as we have postulated has been at work seems most probable, because one of the animals of this group died and exhibited infectious alterations of the heart; the post mortem examination of this animal, indeed, revealed a greatly advanced myocarditis with deliberate infiltration of round-cells.

The second set of Ecg:s (fig. 2) is recorded from one of the animals (right ear split), in group 2 (table 1), nourished with bread, oats, whole milk and Mc Collum's mixture of salts. Except for the first curve, which was obtained when the animal was only 3 weeks old, the outlines of the Ecg. — only leaving out of consideration the rhythm — show great constancy. The times of the curves as found in table 3 vary only within narrow limits. The index of the heart was 4.7 (4.4). The post-natal growth in weight of this mouse is seen from the curve c in diagram I.

Two of the remaining three animals of this group show Ecg:s very closely resembling the one reproduced — the index of their hearts was 6.2 (6.1) and 7.4 (6.9) resp. The fourth animal, however, is an exception, in that the direction of the predominating deviation of the ventricular curve on May 13. become inverted in lead II and III, and on the last examination even the curve of

lead I is dominated by a downwards directed deflection. The QRS-time is thereby increased from 0.02 sec. to 0.03 sec. Obviously this is caused by damage to the heart, most likely an injury of the intraventricular conduction system. The index of this heart was 11.0 (5.0) its right ventricle being much contracted with a thin wall.

The post natal growth of these animals can be seen from the weight curve *d*, diagram I, which shows the average values of the bodyweight in 10 animals of the group (only 4 were subjected to Ecg. control).

In the post mortem examination most of the animals appeared unusually fat, but no macroscopic pathological changes could be proved. *The histological changes of the heart muscles* were very small. In solitary places the intercellular connective tissue seems to be a little increased, but a transformation of muscle cells into connective tissue elements could nowhere be proved. A few muscle cells afford examples of simple atrophy with an addition of nuclei. Exceptionally there also appears a musale cell with vacuolous degeneration. Upon the whole, it can be said that the alterations in the heart muscle of these animals have been very small, and the alterations really found can be considered to be such which may appear under quite normal conditions. Concerning the animal, which exhibited the pathological alterations of the Ecg., there appeared in its heart muscle small infiltrations of round cells together with transformations into connective tissue, and most surely the animal has been suffering from an infectious myocarditis.

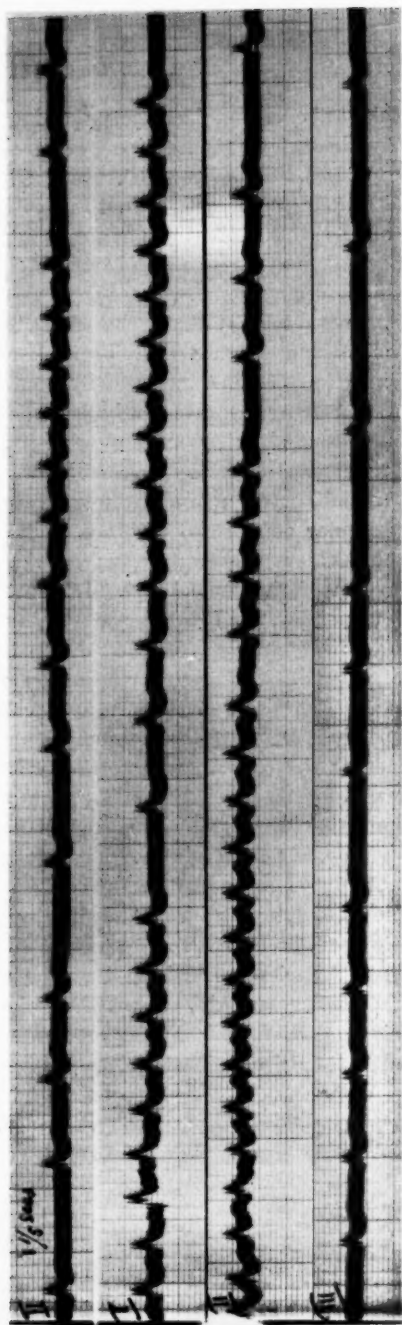
The average heart rate in all records from the control animals is 560, commonly varying only between 400 and 660 and the average rate in the initial examinations of the animals in the c.l.o. experiments is, with the same variations, 550. Only exceptionally is a rate of more than 660 observed, but a rate of less than 400 has been met with rather frequently in the controls as well as in the animals receiving the oil. With maintenance of a completely regular rhythm and with no signs of a-v dissociation the rate has thus been able to slow down to about 200.

A rather common appearance, however, has been an arrhythmia, of a type usually recalling the ventricular irregularity in auricular fibrillation. This has certainly not been

caused by auricular fibrillation, because preceding each ventricular complex, with some few exceptions, evident P-summits are seen in the curves. This irregular heart action is met with in 5 of the control animals, and in them it is observed on 11 occasions of the 61 examinations of these animals (18 %) and the frequency of its occurrence is rather the same in those animals, which received c.l.o. (17.6 %).

This arrhythmia therefore cannot be caused by the influence of the c.l.o., and we may describe it more in detail in this connection. It was characterized by contractions of the whole heart appearing at completely irregular intervals often in short alternating periods of high and low rate (see fig. 3). The average rate of the heart thereby was considerably reduced — to half or even less of the rate appointed as normal. The ventricular complexes, with one single exception, have an appearance evidently not different from that exhibited in the regular rhythm of the same heart. In most cases this irregularity was transitory, and after some minutes it was exchanged for a slow regular rhythm, by degrees increasing the rate to the normal. Often the respiration was simultaneously slow and irregular, sometimes apparently of the Cheyne-Stokes type, but regained the normal in the same way.

When considering the causes of these occurrences, we are inclined to believe that they arise from asphyctical or other influences in connection with the narcotization and pinning the animals to the examination table. The position of the animal, possibly causing tensions in the muscle and skeleton, as well as sensible stimulation from the needles by which they are kept in position, might cause a reflex action of the vagus centre. Indeed, our experience has been that the arrhythmia usually disappears rather quickly, when the animal awakes from the narcosis and especially if the needles, which keep the nose, tail and extremities in position, are moved to avoid tension of parts of the body. In some cases, however, this was not sufficient, but the irregularity was continued, although the animal seemed to be completely awake and we could prove



Textfig. 3.

Arrhythmic action of the heart of a mouse presumably induced by reflex action of the vagus centre (comp. p. 22).

that the fixation did not necessarily cause any abnormal tension.

Concerning the height of the deviations of the Ecg., it may be pointed out as a rather common condition, especially in the animals treated with c.l.o., that they in lead I may be so very small, that they can hardly be perceived, even when studied in enlargement. How we have ascertained, that this is not caused by some error in the leading off technique, has already been mentioned.

A feature generally met with in the Ecg. of mice, is that T-summits can almost never be discovered, which seems noteworthy in as much as the other deflections are sometimes nearly as large as those of the human Ecg. (see set of Ecg. no. 2 and text-fig. 2). Instead of an independent T-summit, there appears, however, with great constancy, terminating the QRS-complex, a slow return of the string to the isoelectric line, which eventually is of a diphasic shape, and thus the curve reminds one of the dextro- resp. levocardio-grams produced in greater animals through contractions starting in either ventricle (compare for instance the curves in Ecg. 2).

The a-v conduction time, measured from the initiation of *P* to the initiation of the ventricular complex, in the given measurements was found to be about 0.035 sec. in lead II, in different animals varying between 0.025 and 0.045 sec. In the control animals, except in one, the a-v conduction time became somewhat increased during the time of observation, but the increase in no case exceeded 0.01 sec. Minor variations, shortening as well as lengthening within these limits are recorded from the one time to another.

The QRS-time including the slow return to the isoelectric line just described on an average measures 0.03—0.035 sec. with variations between 0.02 and 0.04 sec. observed in different animals. Even this time in the control animals has varied a little. Thus in two animals there appeared a reduction of as much as 0.005 sec., and in three there was an increase exceeding the value initially observed by less than 0.01 sec.

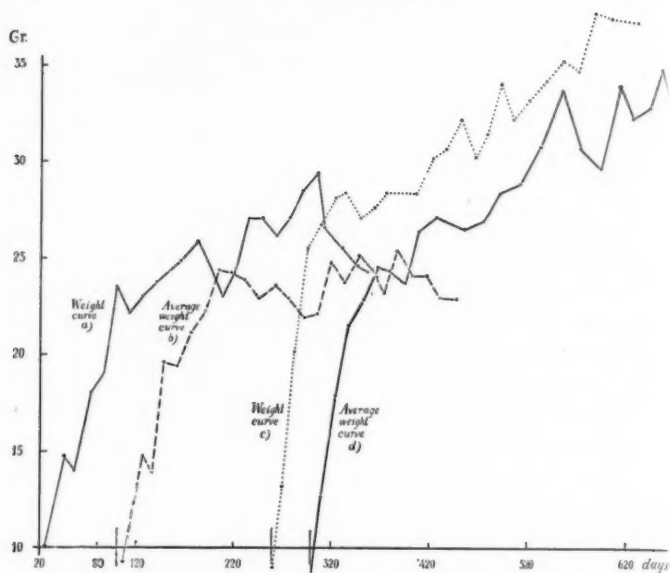


Diagram I. Curves showing the post-natal growth in weight of the control-mice.

The two curves to the left belong to the mice, which were born at the 26th of April 1926, and which were kept on a diet of white bread, Mac Collum's mixture of salts and water.

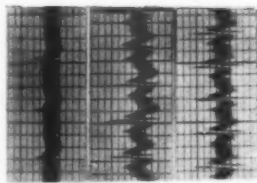
The curve *a* shows the post-natal growth in weight of the animal »right ear cut and left ear split», and

The curve *b* shows the average value of the post-natal growth in weight of the remaining animals of the same group.

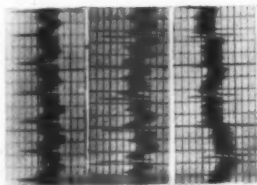
The two curves to the right show the corresponding things in the control-animals, born 30/7 1926 and kept on a diet of bread, whole milk, oats, Mac Collum's mixture of salts and water.

The curve *c* belongs to the animal »right ear split» and the curve *d* shows the average value of the growth in weight of the remaining animals of the same group.

Such variations in the speed of reaction of the conducting tissue of the heart need not necessarily be caused by injuries to the heart itself, but they might also be adherent to a variation of the action on the heart, governed by the vagus nerve. The comparatively frequent appearance of the above mentioned slow action and irregularity of the heart, which

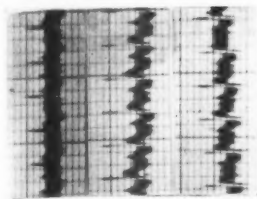


Jan. 14, 1927.

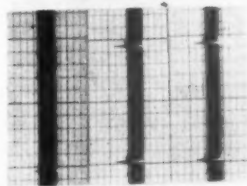


March 27.

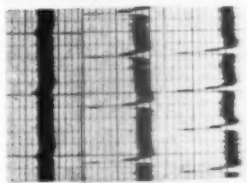
Ecg. No. 1. Mouse No. 1 (control).



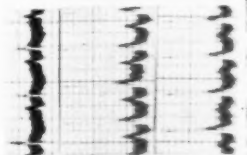
April 26.



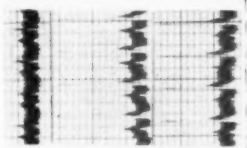
Aug. 24, 1926.



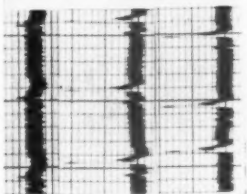
Nov. 18.



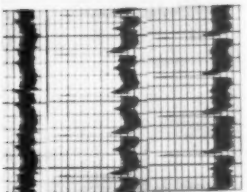
Jan. 14, 1927.



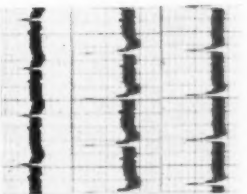
Apr. 11.



May 13.



June 19.



July 22.

Ecg. No. 2. Mouse No. 2 (control).

Tables 2 and 3. Time relations in the Ecg.¹

Date of observation	Heart-rate	a-v con-duction time	QRS-time	Direction of the electr. axis
<p><i>Table 2. Mouse no. 1, Ecg. 1. (Control animal-group 1.) born on Apr. 26. 1926, right ear cut + left ear split.</i></p>				
Jan. 14. 1927	500 initially irregular	0''.085	0''.085	+70°
March 29.	620	.085	.025	+20°
April 26.	600	.0875	.090	+50° Index 3.1 (2.)
<p><i>Table 3. Mouse no. 2, Ecg. 2. (Control animal-group 2.) born on July 30. 1926, right ear split.</i></p>				
Aug. 24. 1926	(200) irreg.	0''.085	0''.085	+75°
Nov. 18.	300 » -reg.	.0875	.035	+85°
Jan. 14. 1927	390—500 »	.040	.035	+75°
Apr. 11.	540 reg.	.040	.040	+80°
May 13.	irreg. slow	.0875	.0875	+80°
June 19.	550 reg.	.040	.040	+85°
July 22.	430 »	.0875	.0875	+70° Index 4.7 (4.4)

in all probability has the same cause, seems to support this assumption. The increase of the tonus of the vagus centre might then be caused by a presumed asphyxia in the narcosis, or as, considering the arrangement of the experiment, we prefer to believe by reflex action of the stimulation from the needles attaching the animals to the examination table.

If we may be permitted to exclude the animals in which the Ecg. exhibited obviously pathological conditions, presumably caused by occasional heart disease, and to found our opinion of the changes permitted in the Ecg. of healthy mice only on the appearance of the curves of the remaining 6 animals, we may state, that after the animal has passed the first period of growth, lasting for about the first month of life, the Ecg. remains

¹ The times in the curves are $\frac{1}{5}$ and $\frac{1}{25}$ sec.

practically constant during the period of life embraced in our experiments. From the conditions dealt with above, this means, that the outlines of the details of the curve are not obviously changed, and that the times may vary only within close limits.

Allready in this connection we may yet state, that even if we admit all the control animals as normal, the changes observed in these animals are greatly inferior to those appearing in animals treated with c.l.o. However, the fact that alterations, the cause of which must be attributed to intercurrent disease of the heart, appear in not less than three out of the nine control animals, even if this could depend on mere chance, may indicate, that besides the c.l.o. treatment also other, not controlled, conditions may contribute to changes in the features of the Ecg. in our experiment.

B. The appearance of the Ecg. in white mice treated with cod liver oil preparations.

The experience gathered from morphological studies on hearts of animals treated with cod liver oil makes it seem most probable, that there might appear injuries of such a kind, that the mechanism of contraction of the heart becomes altered so that the Ecg. would be of clearly pathological shape. Starting from this premise we first recorded the Ecg. in mice, which had been receiving the oil for a long time, and in which there had appeared signs of disease evidently caused by influence of the oil, such as retarded growth, edema and so on, and then, we compared these with Ecg:s from mice of the same age and living under the same conditions, which not had been given oil. The difference in appearance of the curves did not, however, seem prominent and uniform enough for permitting any conclusions to be reached about electrocardiographic alterations produced by the c.l.o., all the more as we at this time had no experience of the variations in the outlines of the normal Ecg. in mice.

When the a-v conduction times were measured, however they were fairly constantly found to be longer in the animals which had had the oil. Certain peculiar features of the ventricular complexes in these animals were also proved, but they differed so much from the curves, which in other species of animals indicate alterations in the mechanism of contraction of such kinds as bundle branch block, arborization block etc. that we did not find it possible to give any explanation of the mechanism by which they might be produced.

To get a more exact opinion of the extent in which the c.l.o. produced alterations in the Ecg. and of the nature of those alterations, therefore, it proved necessary to follow animals treated with the oil over longer periods of time, with repeated recordings of their Ecg. Such examinations have been started in 25 groups of animals each containing initially 4—10 animals as far as possible of the same litter, and the different groups have been treated with different preparations of c.l.o. in different amounts, but with the same treatment of all the animals in the same group. As some of the animals died at an early stage of the investigation, 6 whole groups must be dismissed, and in most of the others one or more animals died before a sufficient number (at least 3) of Ecg:s was obtained. From this cause the investigation is carried to completion only in 19 groups containing 104 animals. We may remark, that this circumstance is apt to diminish the influence of intercurrent disease on the results of the investigation referred to in part I A p. 521.

The mice have been nourished by their mother, until they reached 20 days of age, but then they were separated from her and later fed with the basal diet and the dose of c.l.o., which was then continued until they reached an age of one year, when they were killed.

When initiating the c.l.o. treatment, the animals were so very small, that it was very difficult to apply the electrodes and record Ecg:s, with attention to the necessary precautions. On this account we usually desisted from recording the Ecg. previous to the initiation of the oil treatment, but waited with

the Ecg.-control, until the animals reached a more convenient size. Previous experience has proved, that more prominent morphological alterations of the heart only occur rather a long time after the initiation of the oil treatment and therefore we have not controlled the Ecg. before the elapse of $1\frac{1}{3}$ to $6\frac{1}{2}$ months after this occasion. In this we acted to a certain degree in accordance with the size of the dose of oil used, and thus the longest time refers to animals, which only received $\frac{1}{7}$ cc. of oil per kg. bodyweight per day, and the shortest to animals, which received emulsion of oil. In two groups of animals receiving emulsion of c.l.o. ad libitum (group 18 and 19 of table 1) the Ecg.-control commenced already 16 and 11 days resp. after the initiation of the oil treatment, and in two more groups (20 and 21) it was deferred from the oil emulsion treatment until the animals were about $1\frac{1}{3}$ months old, and we were able to control the Ecg. before the initiation of the oil treatment.

In table 1 we have set forth the nourishment and the dose of c.l.o. preparations given to the separate groups of animals as well as the occasions of control of the Ecg. and the animals which died before the end of the investigation.

With regard to the preparations of c.l.o. used, the designation *Oleum jecoris* means the Swedish Pharmacopaeias preparation; Peder Møller oil, Gadol-oil and Leo oil are preparations of Scandinavian commercial firms in common use and kept for sale in original packages, but they show hardly any difference from the oil of the Pharmacopaeia. The oils signified with the letter Å and I are identical — the different signification was used on purpose of certain control — and they are c.l.o., which by extraction with acidulated alcohol was deprived of the greater part of its vitamines. — Special investigation of this oil, concerning its power of prohibiting rhachitis, gave the result that it was even less than $\frac{1}{5}$ as powerful in this respect as the usual *Oleum jecoris*. — The emulsions are prepared with gum-arabic and water, so that to 500 gram of c.l.o. are added 300 gr. gum-arabic and 400 gr. distilled water.

Table 1. Tabular review of t

Group	Date of birth	Number of animals	Basal diet	Dosing with c.l.o.	
				initiated on	kind of oil used
1	Apr. 26. 1926	5	{ White bread, water Mc. C.'s mixture of salts.	—	—
2	July 30. 1926	4	{ Breat, whole milk, oats Mc. C.'s mixture of salts.	—	—
3	Sept. 20. 1925	5	} White bread, water, Mc Collum's mixture of salts.	10/10. 25	Ol. jecoris
4	Dec. 15. 1925	4		1/6. 26	"Peter Moller" oil
5	Oct. 30. 1925	5		11/30. 25	"Gadol"-oil
6	Nov. 24. 1925	5		12/14. 25	"Leo"-oil
7	Oct. 30. 1925	5		11/20. 25	"Peter Moller" oil
8	Dec. 27. 1925	4		1/20. 26	"A"-oil
9	Jan. 25. 1926	7		2/10. 26	"I"-oil
10	Sept. 23. 1925	5		10/13. 25	Ol. jecoris
11	Nov. 3. 1925	5		11/28. 25	"Gadol"-oil
12	Dec. 12. 1925	5		12/31. 25	"Leo"-oil
13	Oct. 30. 1925	5		11/20. 25	"Peter Moller" oil
14	Dec. 31. 25—Jan. 7. 26	4		1/28. 26	"A"-oil
15	March 15. 1926	5		4/7. 26	c.l.o.-emulsion III
16	March 7. 1926	5		2/27. 26	"
17	March 7. 1926	5		2/27. 26	"
18	March 2. 1927	10		* 3/26. 27	c.l.o.-emulsion
19	March 3.—10. 1927	9		2/30. 27	"
20	March 13.—15. 1927	10	{ Bread, oats, whole milk, Mc. C.'s mixture of salts.	2/20. 27	"
21	March 14. 1927	10		2/20. 27	"

When we have stated that the animals have had a certain amount of oil per kg. bodyweight, this has been administered as a definite number of drops of oil once in the week or once a day, and the oil has been put into the mouses' mouth with a pipette calibrated to determinate the size of the drop, so that one drop was equivalent to one cc. of oil per

* To increase in weight, these animals besides of the diet indicated received oats and whole milk during the times 5/27.—6/14. and 7/15.—7/18.

view of the experimental animals.

Dose of oil per kg bodyweight	Dates of the Ecg. records	Animals died before end of experiment
—	$1/14, 9/23, 4/26, 1927$	1 (Infection).
—	$8/24, 11/18, 1926, 1/14, 4/11, 5/13, 6/19, 7/29, 1927$	0
$1/7$ cc. per day	$3/16, 8/16, 9/14, 1926$	2
1 " " "	$3/19, 6/2, 8/18, 1926, 1/10, 1927$	1 (Aged 3 months).
1 " " "	$3/22, 6/2, 8/18, 10/19, 1926$	1 (Aged 7 months).
1 " " "	$3/22, 6/2, 8/18, 11/18, 1926$	1 (Aged 2 months-accident).
1 " " "	$3/19, 6/2, 8/18, 10/10, 1926$	1 (Aged 6 months).
1 " " "	$3/22, 6/2, 8/18, 1926, 1/10, 1927$	0
1 " " "	$3/19, 6/2, 8/24, 1926, 1/14, 1927.$	0
5 " " "	$3/16, 5/20, 8/10, 9/14, 1926$	0
5 " " "	$3/22, 5/4, 8/18, 10/10, 1926$	1 (Aged $9\frac{2}{3}$ months).
5 " " "	$3/22, 5/20, 8/18, 11/18, 1926$	1 (Aged $5\frac{1}{4}$ months-accident).
5 " " "	$3/19, 5/4, 8/18, 10/10, 1926$	1 (Aged 5 months).
5 " " "	$3/22, 5/20, 1926, 1/14, 1927$	1 (Aged $11\frac{1}{3}$ months).
1 " " "	$5/20, 8/24, 11/18, 1926, 1/14, 3/29, 1927$	3 (Aged: $5\frac{1}{3}$; $10\frac{1}{2}$ and $11\frac{1}{2}$ m.)
3 " " "	$5/20, 8/24, 11/18, 1926, 1/14, 4/11, 1927$	0
5 " " "	$5/20, 8/24, 1926, 1/14, 3/29, 4/11, 1927$	3 (Aged: one 10 m. and two $12\frac{2}{3}$ m.)
ad libitum ¹	$4/11, 5/13, 5/28, 6/19, 7/22, 9/17, 1927$	2 (Aged $5\frac{1}{2}$ months).
" " "	$4/11, 5/13, 5/28, 6/19, 7/22, 9/17, 1927$	4 (Aged: two $4\frac{1}{2}$ m. and two $5\frac{1}{2}$ m.)
" " "	$5/20, 6/20, 7/22, 9/17, 1927$	4 (Aged $4\frac{2}{3}$ months).
" " "	$5/20, 6/20, 7/22, 9/17, 1927$	2 (Aged 4 and $4\frac{1}{3}$ months).

kg. bodyweight of the animal. When the c.l.o. emulsion was given »ad libitum», it was given to the animals by soaking the bread of their diet in it, and the amount of emulsion for the whole group of animals, living in the same cage, was cal-

¹ 2 of the animals survived and since $9/10, 1927$ they received white bread, oats, whole milk and Mc. Collum's mixture of salts but no c.l.o.

² 3 ditto. ³ 2 ditto. ⁴ 3 ditto.

culated to correspond to 5 cc. of emulsion per kg. mouse per day.

It is clearly impossible to communicate a detailed description of the appearance of the Ecg. and the morphological alterations of the heart of each animal in this investigation. We have therefore selected from each group, or from groups nearly related to each other, certain animals for a detailed description. In cases when an evident incongruence seemed to exist between the electrocardiographical and the morphological alterations, we have selected for description animals of the group exhibiting prominent alterations of their Ecg. as well as those which were without these but yet exhibited morphological injuries. To the detailed description of these selected animals, however, we add a summary of the alterations observed in the other animals of the group.

Mouse n:r 3. Group 4, born on Dec. 15. 1925, not marked, was killed on Febr. 21. 1927 and had then reached a bodyweight of 25 gram. Since Jan. 6. 1926 it was given Peder Møller oil in a dose of 1 drop a week — $\frac{1}{7}$ gram per kg. bodyweight per day —.

The post natal growth is seen from the weight-curve *a* in diagram II.

The Ecg. is recorded on four occasions between March 19. 1926 and Jan. 10. 1927. (Set of Ecg:s no. 4 with its appurtenant times in table 3.) The a-v conduction time on the two first occasions is palpably longer than later, and probably this depends on the oil treatment. Besides this, there is obviously no interference in the time of the performance of the Ecg., but on the last examination the curve is altered in a very decided way. It may be remarked that this is also the case with the two other animals of the group. The last curve recorded on Jan. 10. 1927 might indicate that a left ventricular preponderance (the electric axis of the heart lies at 0°) is present, but the measurement of the heart give a proportion between the thickness of the left and the right ventricular wall (an index) of 2.8 (2.9). Although no definite prolongation of the QRS-time can be proved, under such conditions it is most probable that the change of the curve is caused by a blockage within the right bundle branch.

Histological examination of the heart: If the thickness of the walls of this heart is compared with that in the control animals,

one can state that the outer wall of the right ventricle is comparatively thick in relation to the lumen of the same ventricle, while on the left side the inverse is true.

Subendocardially numbers of muscle cells showing more or less advanced fatty degeneration appear. Most numerous are muscle cells with very pronounced fatty degeneration, found subendocardially on the left side of the interventricular septum (see microphoto fig. *a!*); in some *mm. transversi cordis*, within both ventricles as well as in the outer wall of the left ventricle, strongly fatty degenerated muscle cells also appear, but not by any means so frequently as in the septum. Sparse examples of such processes of destruction exist also subendocardially in the outer wall of the right ventricle.

Here and there in the myocardium one meets with areas with more or less advanced calcareous incrustation of muscle cells. The earliest stage of this incrustation appears in the *Q*-grains of the muscle cells, on which account these grains can be shown very clearly without using a special staining. Examples of these early stages of calcareous incrustation are rather frequently met with (see fig. *a!*). Among the older stages of these incrustations rather large gatherings of muscle cells with calcareous incrustation are found, and several hearths of such muscle cells are surrounded with capsules of connective tissue. The most pronounced alterations of this kind appear most frequently in the outer wall of the left ventricle (see fig. *b!*) and in the interventricular septum.

The upper part of the septum ventriculorum shows a partially advanced transformation of muscle cells into connective tissue. In other places this transformation was never found so pronounced, but around older hearthes of calcareous incrustations (see fig. *b*) and around blood vessels it is, as a rule, very plain. Where strongly fatty degenerated muscle cells occur, signs of transformation of muscle cells into connective tissue are shown also.

In the outer wall of the right ventricle there also appear examples of necrosis in muscle cells.

As it is impossible in the mouse to perceive any difference between the histological appearance of the cells of the conduction system and the other muscle cells of the heart, we cannot prove any definite injury to be the cause of the alterations of the Ecg. The basal part of the interventricular septum, however, as well as *mm. transversi cordis*, which in other species of animal are for the most part made up of Purkinje fibres, were altered to such a great extent, that the presumptive electrocardiographic

diagnosis may quite possibly be supported by the morphological changes.

The remaining two animals of this group (Group 4) also showed on the last examination evident changes in the outlines of their *Ecg.* In the one the electrical axis of the heart all the time remained at $+80^\circ$ and the index was found to be 4.8 (4.2). In the other the axis gradually turned from $+80^\circ$ to $+40^\circ$, and the index was 3.1 (3.6).

The average value of the *post natal growth* of the animals is seen from the average weight curve *b*, diagram II.

On the *histological examination*, the hearts of these animals exhibited alterations of the same kind as those just described, but they were somewhat less advanced.

The animals of group 3, comparable to these of group 4, which received $\frac{1}{7}$ gram *Oleum jecoris* per kg. bodyweight per day, showed smaller alterations in the appearance of their ventricular *Ecg.*, but on the contrary greater prolongation of the a-v conduction time and the QRS-time.

The *post natal growth* of these animals can be seen from the average weight curve *c*, diagram II.

In the *histological examination* of their hearts the muscles showed only small alterations. In separate or groups of muscle cells hyalinoid degeneration was proved. Also muscle cells with simple atrophy and an addition of nuclei were apparent. In places where the simple atrophy embraced many muscle cells, the connective tissue appeared more prominent than usual. This relative increase of connective tissue is, however, only sparingly marked. Upon the whole the muscle cells of the hearts of these animals were almost as intact as in those of the control animals but showed more examples of pyknotic nuclei than these.

Mouse 4. Group 5, born on Oct. 30. 1925, not marked was killed on Nov. 18. 1926 and had then reached a body weight of 25.9 gram. It was treated with c.l.o. (Gadol-oil) in a quantity corresponding to one cc. per kg. bodyweight per day since Nov. 20. 1925.

Ecg.-examination: (set of *Ecg.*s No. 5, times in the table 4). As may be seen from the curves, the alterations are very small, but on the last record the a-v conduction time, as well as the QRS-time, are palpably increased (with 0.005 sec.). The index of this heart was 3.0 (2.9). The curve is reproduced in order to illustrate the circumstance, that although no evident alterations of the *Ecg.* occur, the morphology of the heart might be rather greatly altered.

In the *post mortem examination* the mouse's heart was slightly pale. Here and there also yellow colouring of parts of the intestine appeared, and a yellowish colour, but no clear signs of fatty degeneration of the liver occurred.

Histological examination of the heart: Of all the mice of the group, to which this animal belongs, it shows the most pronounced alterations of the heart. The most prominent changes are calcareous incrustations of groups of muscle cells. In microphoto *a*, a cross section of the heart is shown, where all the dark-coloured areas are such incrustations, but we may mention that many of the incrustations existing in this section do not appear clearly enough to be seen in the microphotograph. Even if it seems from the figure that the number of these incrustations is smallest in the outer wall of the right ventricle, this cannot be regarded as the rule, because a careful examination shows that they appear with almost the same frequency all over the myocardium. Many of the incrustations in question are placed subendocardially in the septum ventriculorum as well as in the outer walls (see fig. *c*). Some of the larger groups of calcareous incrustated muscle cells are surrounded by capsules, consisting of connective tissue rich in cells (see figs. *b* and *c*). In all places where larger hearths of incrustated muscle cells appear, the adjacent muscle cells also show alterations and usually they show transformation into connective tissue (see figs. *b* and *c*).

Subendocardially, especially in the interventricular septum and in the outer wall of the left ventricle, many examples of areas with fatty degenerated muscle cells appear (figs *a* and *b*).

Besides the alterations mentioned, the myocardium also contains areas with remarkably advanced transformation of muscle cells into connective tissue. In some places muscle cells also show pigment degeneration and vacuolous degeneration. Here and there also are found muscle cells with pycnotic nuclei as well as those with simple atrophy and an addition of nuclei.

The other animals of this group (group 5) also exhibit rather small alterations of their Ecg. but the one reproduced here seems to be the most normal in appearance.

For the curve of the *post natal growth* of the animals of this group see *a*, diagram III.

In the hearts of these other animals, at least the calcareous incrustated groups of muscle cells appear less frequently. In one of the animals, in which the Ecg. does not exhibit anything particularly remarkable — its electrical axis during the time of observation remained practically constant — the transformation of muscle cells into connective tissue was very advanced, so that

in some places in the outer wall of the right ventricle the whole wall was constituted of connective tissue. The index of this animal was 3.3 (4.2). The most frequent forms of alterations in these animals was, however, Q-grains degeneration, fatty and pigment degeneration as well as vacuolous degeneration.

Mouse 5. Group 7, born on Oct. 30. 1925, left ear split, was killed on Oct. 26. 1926, and had then a bodyweight of 27.2 gram. It had been given c.l.o. (Peder Möller oil) since Nov. 20. 1925 in a dose corresponding to one cc. per kg. bodyweight per day.

The Ecg. (set of curves No. 6, times in the table 5) on June 2. 1926 exhibits an alteration in the features of the curve, and on the last recording, Oct. 19. the Ecg. is altered once more, so that there appear rather prominent deviations in lead I. The a-v conduction time remains constant during the whole time of observation, but the QRS-time on the last occasion is increased by 0.005 sec. In spite of an appearance of the Ecg., corresponding most closely to a levocardiogram (the axis at about -70°) there is no morphological left preponderance, the inoex being 3.2 (5.0). Most probably, therefore, the alteration of the Ecg. will be attributed to an alteration of the distribution of the impulse of contraction within the right ventricle.

On the *post mortem examination*, the animal showed signs of a fatty degeneration of the liver and its heart was slightly pale.

Histological examination of the heart: The muscle of the heart showed but small alterations. Among alterations which occurred, the following may be mentioned: Q-grains degeneration and fatty degeneration as well as vacuolous degeneration in muscle cells; muscle cells with simple atrophy and some with pycnotic nuclei also appeared (see microphoto a). Here and there intercellular edema occurs. Small hemorrhages are met with in the interventricular septum as well as in parts of the outer wall of the right ventricle located close to the septum. Some of these hemorrhages lie immediately under the endocardium. Fig. a shows an area from the interventricular septum, where muscle cells with vacuolous degeneration as well as those with Q-grains degeneration appear relatively frequently. Only a few examples of muscle cells with calcareous incrustation could be found. In some places transformation of muscle cells into connective tissue occurs, but these transformations are nowhere particularly far advanced.

Alterations of a somewhat varying type in the features of the Ecg. simultaneously occurred in the other animals of the group.

Their *post natal growth* may be seen from the weight curve *b*, diagram III.

Their hearts at the *histological examination* showed about the same changes as those described, but the calcareous incrustation of muscle cells was rather more frequent.

In the animals of group 6, treated with Leo-oil 1 cc. per kg. per day, the *electrocardiographic alterations* were on an average much the same as in the comparable groups 5 and 7. The *post natal growth* of the animals is seen from the weight curve *c* diagram III.

On the *post mortem examination* some of the mice showed a slightly pale colour of their heart muscle, and signs of fatty degeneration of the liver appeared in two of the animals.

On the *histological examination* an evident transformation of muscle cells into connective tissue occurred in the walls of the heart, but it was nowhere particularly far developed. This transformation does not show a constant localization in the different animals, but it appears sometimes most pronounced in the walls of the auricle, and in other cases it is most advanced in the ventricle, and also its outer and inner walls may vary in this respect. Among the forms of alterations, which appear in the heart muscle cells, might be mentioned: simple atrophy with an addition of nuclei, hyalinoid degeneration with pycnosis in the nuclei, pigment and Q-grains degeneration, fatty degeneration and calcareous incrustation. Areas with calcareous incrustations of muscle cells are, however, rather seldom met with. Usually the altered muscle cells are more numerous subendocardially than elsewhere.

Mouse 6. Group 8, born on Dec. 27. 1925, not marked, female, was killed on Febr. 24. 1927, and had then reached a weight of 25 gram. Since Jan. 20. 1926 it was treated with »A-oil» i.e. an c.l.o. deprived of the greater part of its vitamins by extraction with acidulated alcohol, in a dose corresponding to 1 cc. per kg. bodyweight of the animal per day. The *post natal growth* of the animal is seen from the weight curve *d*, diagram III.

Ecg.-examinations: (set of curves No. 7, times in table 6). On the last recording of the Ecg., about one year after the initiation of the oil-treatment, the curve had changed its features in a very remarkable manner, and this was the case even with the other three animals of this group. Already on Aug. 18. an increase of the a-v conduction time is noted, but on this occasion the heart is irregular in the way previously described, and this at

least to a certain extent might have influenced the a-v conduction. The index in this heart was 3.7 (3.4), and the direction of the electrical axis lies within the limits normal in man. In the changed Ecg., recorded on Jan. 10. 1927, the QRS-time is, however, prolonged by 0.005 sec., and most probably the change has been caused by an intraventricular block.

At the *post mortem* examination the animal showed a yellowish colouring of parts of the intestine as well as a slightly pale colour of the heart muscle.

Histological examination of the heart: A comparison between the thickness of the heart walls of the control animals and the mouse in question clearly indicates that this animal does not show any hypertrophy of the heart walls in toto. The microscopical examination, however, shows that separate muscle cells are, no doubt, hypertrophied.

Almost anywhere in the myocardium intercellular edema occurs (see figs. *a*, *b* and *c*). The transformation of muscle cells into connective tissue elements is rather advanced. The muscle cells afford many examples of fatty degeneration — especially those in subendocardial position. Muscle cells with hyalinoid degeneration occur, and in some places they are rather frequent. Several examples of smaller hearths with calcareously incrustated muscle cells are met with; in mm. transversi cordis in the right ventricle relatively important areas with such incrustation are found. Subendocardially smaller hearths with calcareous incrustations of muscle cells occur in the outer wall of the right ventricle as well as in the interventricular septum, where they are also found lying deeper in the wall. In some places also the hyalinoid degenerating muscle cells are more numerous subendocardially than elsewhere.

Mouse 7. Group 8, left ear cut, male. Bodyweight on killing 28.8 gram. Other data same as for the previous animal. To judge from the weight curve (*a*, diagram IV) this animal should be the one most favourably influenced by the c.l.o. treatment.

Ecg.-examinations (set of curves No. 8, times in the table 7): Here an evident alteration of the curve appears already on Aug. 18. 1926 and becomes even more obvious on the following and last examination on Jan. 10. 1928. A prolongation of the a-v conduction time occurred on June 2. 1926 and on Aug. 18. the QRS-time was increased, but in the last curve the times are again reduced to the values of the initial curve. The combination here exhibited (Aug. 18.) of predominating deviations of the

string in lead I and lead III directed downwards could hardly be produced only by incongruence between the masses of musculature in the left and the right ventricle (one-sided hypertrophy); and the simultaneous increase of the QRS-time seems to indicate an alteration in the distribution of the impulse of contraction on this occasion. The ultimate curve, however, with the seemingly normal proportions of its times, probably might support the diagnosis of a left ventricular preponderance. — According to our experience of human Ecg. (13 case 3 fig. 8), in older infarctions of the wall of the most hypertrophied ventricle, there might be a turn of the direction of the electrical axis (without obvious prolongation of the QRS-time or occurrence of evident aberration) such as we usually recognize as signs of hypertrophy of the opposite ventricle. In the light of this experience it seems probable that in this case the outlines of the last curve might be produced by local injury in a proportionally well developed right ventricle, quite as well as by a left ventricular preponderance. The index of the heart of this animal was 2.9 (2.1).

At the *post mortem examination* the animal showed faint signs of a fatty degeneration of the liver as well as a somewhat pale colour of the heart muscle.

Histological examination of the heart: If the measurement of the thickness of the heart walls are examined one hardly can escape the impression, that the walls are rather thick. Especially is this evident on comparison with the hearts of the other animals of the group as well as with those of the control animals. The microscopic examination shows also, that a great number of hypertrophied muscle cells (see fig. a) appear next to such muscle cells, which show a more or less advanced alteration. Muscle cells with cross diameters, at right angles, of about $24 \mu \times 25 \mu$ are by no means rare in this heart. Also the hypertrophy of the nuclei is conspicuous; in many cases the dimensions of breadth and length of the nuclei measure up to $6.7 \mu \times 25 \mu$ when normal ones measure about half of this.

Many different forms of alterations have been proved in the muscle cells. Among these, transformation into connective tissue appears rather sparingly. More frequently muscle cells with simple atrophy and an addition of nuclei as well as those with pycnotic, or even subdivided, nuclei appear. Also one meets with examples of Q-grains degeneration, pigment and fatty degeneration as well as vacuolous degeneration of muscle cells. In the outer wall of the right ventricle length-striped muscle cells with a more or less complete destruction of their nuclei occur frequently. Subendocardially in the outer wall of the right ventricle,

especially in its basal part, numbers of examples of rather highly fatty degenerated muscle cells occur. Fig. *b* shows some few examples of this form of alteration. Subendocardially in the outer wall of the left ventricle and in a part of the interventricular septum, small spots with necrotic muscle cells, some of which show calcareous incrustation, appear (see figs. *a* and *b* (n, and M.c.c.i.+n)). Areas of necrotic muscle cells also are spread into mm. transversi cordis. Similar processes of destruction are met with subendocardially and deeper in the muscle tissue of the outer wall of the right ventricle and in its mm. transversi cordis as well. In some other places of the heart also smaller necrotic processes occur in the muscle cells. Here and there intercellular edema appears. Important dilatations of blood capillaries are found in some places. Upon the whole, however, the alterations in the myocardium of this animal are comparatively not very pronounced.

The *Ecg:s* of the other two animals in this group were also altered at times corresponding to those mentioned and the curves of one of these mice recalled that of mouse 6 and the other that of mouse 7.

The *post natal growth* of the animals is seen from the weight curve *b*, diagram IV.

As to the *morphological alterations* of the myocardium of these animals, they show at least as pronounced changes as the animals described above.

Mouse 8. Group 9, born on Jan. 25. 1926, no mark, killed on March 10. 1927. Bodyweight then reached 22.9 gram and

Mouse 9. Group 9, left ear split, killed on March 7. 1927 at a weight of 22.9 gram. Both, since Febr. 10. 1926, had had »I-oil», i.e. the same preparation, deprived of the greater part of its vitamins, as the »Ä-oil» given to the two preceding animals, in a dose of one drop a day corresponding to 1 cc. per kg. bodyweight per day.

Ecg-examinations: (mouse 8: set of *Ecg:s* No. 9 and mouse 9: set of *Ecg:s* No. 10, with their times in tables 8 and 9).

Also in these animals a more prominent change of the features of the *Ecg.* is delayed to the last examination, and so is the case in the remaining 5 animals of the group. Long before this, however, on June 2. 1926, disturbances in the function of the conducting tissue of the heart appeared as a prolongation of the a-v conduction time. In the first animal (mouse 8) the electrical axis turns to $+95^{\circ}$ indicating a right preponderance

but the index, 2.8 (3.2), does not indicate an unusually thick right ventricular wall. In the latter case (mouse 9) the direction of the axis remains normal but the index, 5.7 (4.3), indicates a slight left ventricular preponderance. As regards the QRS-time, this is increased, on account of which the features of the last Ecg. are most likely produced by a blockage in the intraventricular conduction system. In both cases a slight alteration, foreshowing the ultimate form of the curves, can be perceived in the examination on Aug. 24.

The post mortem examination of the mouse 8 showed a slightly pale colour of the heart muscle as well as a faint yellowish colouring of parts of the intestine.

Histological examination of the heart: Numbers of examples of extensive fatty degeneration especially of subendocardially situated muscle cells occur. The greater number of these alterations were located subendocardially in that part of the interventricular septum, which faces the lumen of the left ventricle, but also in other parts of the heart muscle rather a great number of examples of muscle cells with fatty degeneration occur. Concerning these changes we may refer to the microphotograph *a*. Here in the left part of the septum are seen many examples of muscle cells with well advanced fatty degeneration, F.d.m.c.! Fig. *b* shows an enlargement of the area *a* of fig. *a*. A closer examination of the microphotogram *b*, of still better an examination of the corresponding preparation, will reveal almost all stages of fatty degeneration in these muscle cells — from the appearance of small and separated drops in the cell to a complete fatty transformation of the whole cell.

Also muscle cells with Q-grains degeneration and with simple atrophy and an addition of nuclei, as well as hypertrophied muscle cells with gigantic and peculiar chromatin-structured nuclei are rather frequently met with. In some places one also sees different stages of calcareous incrustation in separate muscle cells or in groups. We were unable to find in this heart any larger hearths with calcareous incrustation, surrounded by capsulae of connective tissue. The examples of calcareous incrustation also appear relatively sparse. Transformation of muscle cells into connective tissue appears in many places, but it is nowhere far advanced.

The occurrence of the alterations beneath the left surface of the interventricular septum may support a proposition, that the alteration of the Ecg., in spite of the absence of prolongation of the QRS-time, might be caused by a left bundle branch block instead of by a right ventricular preponderance.

The post mortem examination of mouse 9 revealed an evident enlargement of the heart; its muscle looked remarkably pale. The liver showed signs of fatty degeneration.

Histological examination of the heart: In the outer wall of the left ventricle there lies a large hearth of necrotic muscle cells. This hearth spreads chiefly in the middle two thirds of the ventricular wall and only in smaller areas does it reach the endocardium. Except this hearth, which is given in cross section in fig. a at n, the heart muscle also contains other smaller areas with necrotic muscle cells.

Examples of Q-grains degeneration and fatty degeneration in muscle cells are met with in several places, most frequently subendocardially. In this way changed muscle cells are nowhere so numerous as in mouse 8 just described. Here and there in the myocardium small hearths of muscle cells with calcareous incrustation occur. Some of them are situated subendocardially and surrounded by capsules of connective tissue (see microphoto a, M.c.c.i.l.).

The transformation of muscle cells into connective tissue is relatively sparse. In the auricular wall and the basal part of the ventricle, changes of this type are most frequently met with. Otherwise the changes of the heart muscle of this animal agree with those of the preceding one.

Concerning the position of those injuries especially responsible for the changes of the Ecg. this cannot be decided with any certainty from the morphological examination.

The other animals of the group also altered their Ecg:s approximately simultaneously with those described. The curves in 4 of these mice exhibit features reminiscent of those in mouse 9, and in another of them the Ecg. seems to indicate a right bundle branch block with a prolongation of the QRS-time from 0.025 to 0.035 sec.

The post natal growth of the animals is seen from the weight curve c, diagram IV.

On the *histological examination* these other animals of group 9 show somewhat smaller changes in their myocardium, but the alterations are of the same kind as those described above. Some exceptions are, however, noticed. Thus in one mouse there appeared small haemorrhages in the outer wall of the right ventricle, and in two other animals there occurred a rather widespread intercellular edema, which often also embraced one or several degenerated muscle cells. These changes were to be found in all parts of the myocardium.

Mouse 10. Group 10, born on Sept. 24, 1926, right and left ear cut. Bodyweight on killing at an age of one year 23.2 gram. The animal since Oct. 13, 1925 was given *Oleum jecoris* in a dose corresponding to 5 cc. per kg. bodyweight per day.

Ecg.-examinations: (set of curves No. 11, times in the table 10). In the other 4 mice of this group alterations are observed in the features of the Ecg. already in the record of May 20, 1926, but in this animal no obvious alteration occurs before the last registration on Sept. 14, 1926. Yet a prolongation of the a-v conduction time is obvious on May 20. The terminal curve of this mouse is the most obviously aberrant Ecg. (of the levocardiogram type) recorded in this investigation.

Concerning this curve it might be doubted whether it were caused by a bundle branch block or produced by ventricular automacy, because in leads II and III no evident P-summits can be proved to be present. In lead I, however, a small but yet obvious and constantly recurring P-summit can be seen at a distance of about 0.04 sec. before the ventricular complex, and, moreover, in the two other leads the ventricular activity is an irregular one of the type described, which we have always found to be produced by an arrhythmic activity of the auricle. Thus it can be no doubt, that the heart beat even in this case starts in the auricle, and thus the aberrant ventricular curve with its considerably prolonged QRS-time is produced by a right bundle branch block. The index on measuring the ventricular walls was found to be normal or 3.4 (3.8).

At the *post mortem examination* the mouse showed signs of a subcutaneous edema, faint yellow colouring of parts of the intestine, fatty degeneration of the liver and a pale heart muscle.

Histological examination of the heart: Very great parts of the heart muscle are transformed into connective tissue. This transformation appears most advanced in the outer walls of the ventricle. Here in smaller areas — especially in the right one — this transformation is complete. Figure *b* shows in the outer wall of the right ventricle (O.w.r.v.) a rather far advanced, but not yet complete, transformation into connective tissue (T.c.t.). The basal part of the outer wall of the left ventricle shows a rather great area of transformation. Figure *a* shows a part of this area of the wall, and the transformed area is limited by almost intact muscle tissue. The figure makes clear, how the wall of the ventricle here consists of dense fibrous tissue. Here and there even the septum ventriculorum contains areas with a transformation of the muscle into connective tissue. These areas are chiefly found in the centre of the septal tissue but also in

its subendocardially situated part, which faces the lumen of the right ventricle (see fig. *f* at T.c.t.!). In the musculi transversus cordis of the right ventricle, but also in the left (figs. *b*, *c*, *d*, *e*, *f*, and *g*) occur transformations of muscle cells into connective tissue partly much spread (T.c.t.). From this we may conclude that part of the muscle cells which form the atrioventricular bundle of His' and its continuity, could be included among the destroyed muscle cells. This possibility is especially great in the walls of the right ventricle, where rather large subendocardial areas of the septum muscle are embraced by the transformation into connective tissue. Also in the auricular walls many areas show a rather pronounced transformation of the kind in question. Fig. *h* shows a tangential section of the basal part of the outer wall of the auricle. In places one here sees a rather pronounced transformation into connective tissue. As is evident from the figure the connective tissue is rich in cells, the stained nuclei of which present a granulated appearance. Where the connective tissue is richer in fibres and poorer in cells, it appears somewhat lighter in the figures.

Those forms of alterations in the muscle cells most generally found are pigment and fatty degeneration as well as vacuolous degeneration. Calcareous incrustation in separate cells or groups of muscle cells is frequently met with. Also examples of mucous degeneration in muscle cells occur. Here and there one finds examples of muscle cells with pycnotic nuclei as well as those with simple atrophy and an addition of nuclei.

Sometimes the pigment degeneration exhibits peculiar forms. It can be perceived how the sarcosomes of the muscle cells — above all their Q-grains — increase more and more in size and fuse with each other, at the same time as they become a yellow to a brown colour. The coloured grains arisen in this way, surround themselves with a lighter zone — a vacuolous increasing — which causes a more or less advanced vacuolous degeneration combined with the pigment degeneration (fig. *a* P. deg.; *j* P. and vac. deg.; *g* P. deg.; *l* P. and vac. deg.). Fig. *l* is obtained from another animal of group 10.

In addition to this form of alteration in the muscle cells, there also appear cells with a plain pigment degeneration and others with only vacuolous degeneration. Even hypertrophied muscle cells show such forms of alteration (fig. *j*!). Usually such hypertrophied muscle cells have gigantic nuclei from which, from time to time, a chromatine emigration occurs (see fig. *i* and *j*!). Frozen sections stained with Sudan III offer examples of partly

or even highly fatty degenerated muscle cells, especially in the walls of the left ventricle.

Muscle cells with different degrees of mucous degeneration are found in one of the muscoli transversi cordis, which joins the septum with the outer wall of the left ventricle (see fig. e!). In the same muscle (M.tr.c. fig. e at M.c.c.i.) as well as in other mm. transversi cordis (figs. c, and e by M.c.c.i.) and in other places of the myocardium, numbers of examples of smaller areas with calcareous incrustations of muscle cells are met with. These incrustations show different degrees, ranging from Q-grains incrustation to a complete incrustation of groups of muscle cells. Exceptionally, areas of this incrustation are surrounded with capsulae of connective tissue. Sometimes the smaller areas can appear rather numerous and closely heaped (see fig. c!).

The remaining animals of this group show changes mainly of the same kind as those described above. The comparative extent of the different forms of alteration, however, in the different animals varies a little. So for instance the areas with calcareous incrustation are somewhat larger and more frequent in one mouse. As a rule these areas are surrounded with capsulae (see fig. m!). Besides these older and larger areas of calcareous incrustation, smaller ones without capsulae, as well as areas of muscle cells with early stages of calcareous incrustation of Q-grains, are also met with.

Most of the experimental animals of this group afford numbers of examples of gigantic nuclei in somewhat hypertrophied muscle cells. Several of these nuclei show a curve-lined structure some details of which appear at c.l.str. in fig. k. (This fig. is, however, obtained from an animal of group 14.) The linin fibres forming this structure enclose numbers of chromioles and usually these nuclei also contain pigment.

Many of the animals show small hemorrhages in their myocardium. The average values of the *post natal growth* of the animals of this group is seen from the weight curve a, diagram V.

The alterations in the features of the Ecg. in mice which have been treated with the same dose (5 drops a day, corresponding to 5 cc. oil per kg. bodyweight of the animal per day) of the other kinds of cod liver oil do not substantially differ from the alterations in animals treated with the small doses previously described, or in animals treated with emulsions of c.l.o. as will be described later. The alterations in the animals now in question, however, occur some months earlier in the observation time, than they do in mice treated with the smaller doses and, when those

animals have been influenced by the oil for one year, their Ecg.-alterations are on an average more advanced. Thus curves of the kind observed in animals treated with emulsion of oil are rather frequent in the mice treated with the 5 cc. dose of oil. We therefore refrain from encumbering our exemplification with more curves from these animals, but in this connection we will give a summarized report of the morphological alterations observed within the different groups of mice investigated.

The mice of group 11, treated with 5 cc. »Gadol-oil» per kg. bodyweight per day for a year, showed in the main the same changes in their heart muscle as the mice of group 10 described above, only with exception of the hemorrhages, which are rather more pronounced in the animals of group 11.

The mice of group 12, subjected to treatment with 5 cc. »Leo-oil» per kg. bodyweight per day for one year, exhibit alterations in the heart muscle which are in almost complete agreement with those of the mice in group 10.

The mice of group 13, treated with 5 cc. »Peder Møller-oil» per kg. bodyweight per day for a year, exhibit alterations in their heart muscle which are somewhat smaller than in the preceding groups of mice.

The average *post natal growth* of these animals can be seen from the weight curve *b*, diagram V.

In one series of animals, *group 14*, born on Jan. 7. 1926 and killed in February 1927, »Å-oil», i.e. c.o.l. in which $\frac{4}{5}$ of its vitamine-content was removed by means of extraction by acidulated alcohol, was given in a quantity corresponding to 5 cc. per kg. bodyweight of the animals per day, while the animals lived under exactly the same conditions as the mice in the groups just referred to. The alterations of the heart muscle of these animals were almost as pronounced as in the mice which, under the same conditions, were given the usual c.l.o. Moreover the nature of the alterations was just about the same. It may, however, be noted that hypertrophic muscle cells with gigantic and peculiar structured nuclei were much more numerous in the animals which had been subjected to treatment with extracted c.l.o. The figure *k* at C.l.str. gives some examples of such peculiar structures in nuclei of hypertrophied muscle cells. Here it can be seen how chromioles are arranged in curved lines, which give the nuclei a certain cross-striated appearance. This structure of the nuclei does not coincide with the cross striped structure of the myofibrils. The staining conditions make it evident, that some nuclei also contain pigment. Also muscle cells with pigment degeneration are remarkably numerous in the hearts of these

animals. In the mice treated with c.l.o. the wall of the right ventricle on measurement is usually found comparatively thinner than in the controls (group 1). The average index of 49 animals of the groups 3—14 thus is found to be 3.8 ± 0.14 (3.8 ± 0.14) whereas the index of the controls was 2.9 ± 0.32 (3.5 ± 0.38).

Mouse 11. Group 15, born on March 15, 1926, left ear cut, was killed on April 19, 1927 and had then reached a weight of 25 gram. This animal since April 17, 1926 had had one drop of cod liver oil emulsion (III-oil emulsion) a day, corresponding to about $1\frac{1}{2}$ cc. of c.l.o. per kg. bodyweight per day.

Ecg.-examination: (set of curves Nr. 12, times in table 11.) Already in the examination of Aug. 24 a prolongation of the a-v conduction time and the QRS-interval appeared, and in subsequent examinations a curve is exhibited, which seemingly indicates a left ventricular preponderance. The electrical axis in the last curve lies at -20° . On measuring the preparations of the heart, however, the right ventricular wall appears comparatively thicker than the left and the index counts 2.2 (2.4). According to the arguments previously stated, in a case like this the most probable cause of the alteration of the curve would be an intra-ventricular blockage within the right ventricle.

At the *post mortem examination* the heart of the animal was slightly pale.

Histological examination of the heart: Only separate and small spots with calcareous incrustation of muscle cells are met with. Many examples of muscle cells with vacuolous, pigment and Q-grains degeneration occur.

Some other muscle cells show simple atrophy with an addition of nuclei, while others show pycnotic nuclei, and some muscle cells are necrotic. Transformation of muscle cells into connective tissue appears in the atrial as well as in the ventricular walls of the heart, and in places this transformation is rather highly pronounced.

In the greater part of the myocardium fatty degeneration in muscle cells is found. Many places show this form of alteration so highly pronounced, that the muscle cells are almost completely transformed into adipose tissue elements. Muscle cells with such highly pronounced fatty degeneration appear especially subendocardially, but here and there this form of alteration is met with also in the deeper parts of the myocardium. The ventral half of the heart shows subendocardially situated highly fatty degenerated muscle cells, appearing in greatest numbers in parts of the septum facing the left ventricle, while in its corresponding

right side hardly one single example of a muscle cells with fatty degeneration occurs. Here and there in the walls of the ventricle appear muscle cells with fatty degeneration with almost the same frequency. In some places in the left ventricular wall, however, the fatty degenerated muscle cells occur much more frequently; here also some *musculi transversi cordis* show highly pronounced alterations of this kind. Directly below the origin of *A. pulmonalis*, the outer wall of the right ventricle is richly mixed with highly fatty degenerated muscle cells.

Some muscle cells have remarkably large nuclei, which show a peculiar structure (compare mouse 10 fig. *ml*).

One other of the mice of this group exhibited an Ecg. of almost the same appearance as mouse 11. The index here was 3.2 (3.3). In this animal the calcareous incrustation was less pronounced, but the fatty degeneration was about the same in quantity, and here also it was especially pronounced in the outer wall and the adjacent septal part of the left ventricle. But also in the right ventricle and the part of the septum facing this ventricle such places with fatty degeneration were represented. Other alterations correspond to those described in animal 11.

Such conclusions concerning the localization of the injuries, as we considered it possible to come to from the outlines of the Ecg. can hardly be brought into agreement with the localization of the most conspicuous alterations — the fatty degeneration — in these hearts. It is not, however, permissible to exclude that the right bundle branch but not the left was able of conduction.

Mouse 12. Group 15, no mark. Bodyweight on killing 21.5 gram. Other data as in mouse 11.

Ecg.-examinations: (set of curves Nr. 13. Times in table 12.) The remaining two animals also exhibit Ecg:s similar to this. Also here the a-v conduction time and the QRS-time on Aug. 24. are considerably prolonged. In the later examinations the curve on each occasion changes its features, thereby indicating preceding alterations. On Nov. 18 the curve is most similar to the curves in mouse 11 and probably on this occasion a right bundle branch block is the dominant defect in the mechanism of contraction, although later on, other injuries of the conduction system in part compensating that one, appear. In the last curve the electrical axis has a direction which comes near to that indicating a right ventricular preponderance, and at the post mortem examination the index proved to be 4.0 (4.4).

At the *post mortem examination* the animal exhibited a faint

yellow colouring of parts of the intestine and a slightly pale heart muscle.

Histological examination of the heart: In this mouse the most conspicuous toxical changes in the heart are numbers of spots with calcareous incrustation of muscle cells. Upon the whole the changes in this animal recall what has been described above with regard to mouse 4; consequently we may refer to the microphotographs given in that connection.

As to the alteration in the heart muscle, the mouse which received the emulsion of c.l.o., is so far different, in that in it the spots of calcareous incrustation are even larger and more numerous. One also gets a definite impression that the total quantity of heart muscle cells with calcareous incrustation is larger in mice which received emulsion than in those treated with the oil alone, in a corresponding quantity.

In the outer wall of the right ventricle of the mouse in question the spots with calcareous incrustation are comparatively few.

Q-grains degeneration and fatty degeneration of muscle cells are met with here and there in the myocardium. Subendocardially in the walls of the left ventricle, above all in the septum, highly fatty degenerated muscle cells appear. Probably here also large parts of the auriculo-ventricular bundle of His' and the so called Purkinje fibres are transformed into adipose tissue. Through the lumen of the left ventricle are stretched musculi transversi cordis, which show an almost complete transformation into adipose tissue. In the upper two thirds of the wall of the right ventricle, subendocardially, in the septum as well as in the outer wall, examples of muscle cells with fatty degeneration occur.

As to the transformation of muscle cells into connective tissue, it is met with in most places of the myocardium, and it appears especially in connection with areas of calcareous incrustations. In the upper parts of the outer walls of the ventricle the transformation into connective tissue is most advanced.

In this animal as in many of the others the abundance of morphological injuries which are located almost anywhere, makes it impossible to decide which of them was dominant in determining the altered features of the Ecg. The injuries on the left side of the interventricular septum, however, seem to be of such importance and such localization, that the conductive tissue in this place could hardly be intact, which can to a certain extent be brought into agreement with the features of the ultimate curve.

The morphology of the hearts of the other animals of the group is on the average very similar to that of the animal described.

The average values for the *post natal growth* of the animals of this group can be seen from the weight curve *c*, diagram V.

Those animals, which received 3 and 6 drops a day of the same emulsion (groups 16 and 17) exhibited Ecg.-alterations of the same kind as those described, only in these animals the alterations were obvious already as the first examination, which was made less than two months after the initiation of the oil emulsion treatment. The a-v conduction times then reach 0.035 to 0.040 sec., which seems to be rather high.

As the animals of these groups also behave otherwise in exactly the same way as those in groups described later which were treated with emulsion *ad libitum* and, electrocardiographically as well as morphologically they exhibit alterations, which in the greater number of cases are equally prominent as in the latter animals, we desist from detailed description of the mice of the groups 16 and 17.

The average values for the *post natal growth* of the animals of group 17 can be seen from the weight curve *d*, diagram V.

The following sets of Ecg:s Nos. 14, 15, 16 and 17 are records from animals in the groups 18 and 19, which were treated with emulsion of c.l.o. *ad libitum* and thus got the oil emulsion in approximately the same dose as the animals of group 17.

Mouse 13. Group 18, born on March 2. 1927, right and left ear as well as the whole tail cut, was killed on Aug. 20. 1927 and had then reached a bodyweight of 23 gram.

Ecg.examinations: (set of curves No. 14, times in table 13.) At the 2:nd and 3:rd examination the Ecg. shows aberrant outlines representative of what we have called »the typical c.l.o. Ecg.» (see p. 553), although the QRS-time is not increased above the initial value. On July 25. the curve has markedly changed its form and the QRS-complex has grown broader and at the last examination the augmentation of the QRS-time reaches a still greater value. The outlines of the curve, however, at the end of the experiment seem to be more normal, — if one can estimate these things in the same way as in other species of animals. As can be seen from the table, the a-v conduction time is also increased, first between the 1:st and the 2:nd examination and then between the last two. Most probably even the initial curve is not the normal Ecg. of the animal, but is

produced by a somewhat pathological mechanism of the heart beat caused by the oil medication.

As far as can be determined from the curves, initially there has most probably been a local disturbance in the conductivity of the left bundle branch, but the last curves indicate rather general than local injuries of the heart muscle.

The histological examination reveals considerable processes of destruction in all parts of the heart muscle.

In places, where connective tissue is also present, there are numerous pigment-degenerated muscle cells, containing a yellow pigment. In addition to this type of pigment degeneration there are also numerous muscle cells with pigment grains lying within vacuols in the cells. The pictures seem to indicate that fat has been present in these cells, but has been dissolved for the most part in the bedding process.

Areas with calcareous incrustated muscle cells are found in many places, especially in the outer ventricular walls.

Vacuolous degeneration is met with in many muscle cells, where no remnants of pigment grains are seen, and in many places muscle cells exhibiting sarcolysis are present.

In many places, but rather more commonly just beneath the endocardium, the muscle cells exemplify different stages of fatty degeneration.

The transformation of muscle cells into connective tissue is somewhat less prominent in the interventricular septum than in other parts of the ventricle. On a comparative examination¹ it has been estimated to be of medium amount in the apical part but abundant in the rest of the interventricular septum. In the outer walls of both ventricles it is estimated to be very abundant, but in some places in the right ventricular wall it is even found to be complete, so that the wall is built up throughout of connective tissue. (See the tabular review in Part II of this series of publications.)

Mouse 14. Group 18, right ear cut. Weight on killing, Aug. 20. 1927, 20.5 gram.

Ecg.-examinations (set of curves No. 15, times in table 14):

¹ This estimation of the amount of muscle transformed into connective tissue is made for comparative purposes and employed in a later part of our communications, where reference will be made to the estimations here given. The amounts of connective tissue have been estimated to be either slight +, medium ++, abundant +++, very abundant ++++ or complete +++++.

Even at the first examination — the animal had then received the emulsion for 16 days — the Ecg. seems to be changed, and at the following examination the curve, which we have termed 'the typical c.l.o. Ecg.', was present. Later there is seen a gradual alteration to a more indifferent Ecg. with the reaction times prolonged as can be found from the table.

At the *histological examination*, muscle cells, single or in groups, calcareously incrustated are seen here and there in the myocardium. This incrustation is in no place very prominent, and does not seem to be of old date, because no capsulae of connective tissue are present.

Muscle cells with pigment degeneration of both types occur, namely, in places those with dark yellowish pigment and in others those, in which grey or yellowish grey pigment is placed in vacuols (see fig. a') within the cells. The former type is common especially in all those places where there is transformation of muscle cells into connective tissue. The latter is seen in numerous muscle cells in most parts of the heart and many pictures seem to indicate that this type is a stage prior to the other.

Numerous examples of fatty degeneration of muscle cells can be found, and in some places this is of a rather high degree. This kind of alteration seems to be slightly more frequent in subendocardial muscle cells.

Transformation of muscle cells into connective tissue in most parts of the heart is prominent: in the three sections selected for comparison it has been estimated as abundant in the interventricular septum and very abundant in the outer walls of the ventricle. In separate and smaller parts of the auricular walls the transformation into connective tissue is complete.

Mouse 15. Group 18, right ear and the tail cut. Weight on killing on Aug. 20. 1927, 15 gram.

Ecg.-examination (set of curves No. 16, times in table 15).

In this animal the first Ecg. is no doubt altered with an abnormally long QRS-time, and on this and both the following examinations the curve has the aberrant outlines, which we have termed the typical c.l.o. Ecg. This type occurs most prominently on May 28. Later there can be observed a regression, visible especially in a reduction of the height of the deviations of the string.

On the *histological examination* the pathological processes in the heart coincide rather closely with those in animal 14. Yet the transformation of muscle cells into connective tissue is not

quite so prominent. In the three usual sections it is estimated as abundant in all parts of the ventricle.

Mouse 16, Group 19, born on March 3. 1927, both ears cut and tail cut. Weight on killing, August 22. 1927, 16.7 gram.

Ecg. examinations (set of curves 17, times in table 16).

The first Ecg. of this animal is not palpably changed, except that the a-v conduction time is of pathological length, but in both the following examinations the typical c.l.o. Ecg. is recorded. Later the Ecg. obtains more normal looking outlines, but its times remain pathological in length and the size of the deviations is markedly reduced.

At the *histological examination* many typical examples of calcareous incrustations of the Q-grains are seen, and in several muscular cells an incrustation of the whole cells appears, but there are no capsulated spots of calcareously incrustated muscle cells.

Considerable intercellular edema is present in most places in the heart, in the ventricle as well as in auricle (see microphotographs figs *a* and *b*).

Numerous examples of muscle cells with pigment degeneration are met with in all parts of the myocardium. Both types of pigment degeneration occur, but the one with the deep yellow coloured pigment is more often represented.

Some muscular cells show sarcolysis.

The transformation of muscle into connective tissue is very prominent and has been estimated as very abundant in all parts of the heart. In large parts of the outer wall of the right ventricle all muscle cells are completely destroyed and the wall is constituted by connective tissue cells alone. Even in the interventricular septum the transformation in question is so abundant that one may expect the atrio-ventricular bundle of His' and the Purkinje fibres to be completely destroyed — at least in great areas. In the left ventricular wall the transformation into connective tissue is most prominent in its medium and inner part (see fig. *b*).

Concerning the other animals of groups 18 and 19 their Ecg:s are subjected to rather uniform alterations much of the same type as in the animals described, and the different alterations in all animals occur at approximately the same time. In all of the animals the first curve, obtained in group 18 16 days after, and in group 19 11 days after the initiation of the oil emulsion treatment, is strongly suspected of not being the normal Ecg. of the animal, and in many of the mice already in this early stage the

oil has without doubt influenced the mechanism of contraction of the heart. On the second and third examination, after about $1\frac{1}{2}$ —2 months under the influence of the oil emulsion, the aberrant features of the Ecg. which we term the typical c.l.o. Ecg. are developed in nearly all animals. This stage of alteration in the Ecg. in the groups of animals previously described, which were treated with not emulgated oil in doses of 1 to 5 cc. per kg. bodyweight per day, never occurred before $\frac{1}{2}$ year and usually only in the last months of the observation, i.e. when the animal had been under the influence of the oil for about a year. Nor was it usual for the aberration to be so well marked in these animals as in those subjected to emulsion experiments. Later the curves repeatedly change their features. As a rule the deviations grow smaller and the curves on an average gain features, which appear rather more familiar to persons who are accustomed to investigate human Ecg:s. Nevertheless, the comparatively slow reaction of the heart, which first appears in the early stages of the alterations, remains, and thus the a-v conduction time and the QRS-time are about of the same length, or even longer, than in the stage of appearance of the typical c.l.o. Ecg.

Considering the morphological alterations, which are found in all parts of the heart muscle in these animals at the time when the experiment was brought to an end, either because the animal died or because it was killed (as seen from the table 1 six of the animals in these groups died when they had been subjected to the oil emulsion treatment for $4\frac{1}{2}$ — $5\frac{1}{2}$ months), we have reason to presume that this behaviour of the Ecg. may be caused by degenerative anatomical lesions of the heart and especially of its conducting tissue, which, being local in the beginning, gradually embrace greater and greater portions of the heart muscle. The functional injury must, therefore, not be conceived as complete blocks, but rather as prolongations of the reaction time of the tissue, or, as we generally term them, incomplete blocks of the first stage.

The progress and the kinds of the morphological alterations found in these animals are rather uniform, as can also be found by a comparison of the four animals described above. All the kinds of alterations exhibited in animals treated with c.l.o., which have already received a detailed description, appear in these animals. In one mouse, one kind of alteration is somewhat more pronounced than in another, and in other mice other forms of the degenerative processes are rather predominant, just as is the case in other groups of mice in our investigation.

On the whole, however, the alterations in these animals

treated with emulsion of oil are about the most advanced which we found. This experience also agrees with the fact that a comparatively large number of the animals died just at the end of the investigation period.

The mice of groups 20 and 21, as it is found from table 1, received a better basal diet (containing bread, oats and whole milk also) than the other animals in our oil experiments, and further, the oil emulsion treatment in these animals was not commenced until they had reached an age of a little more than two months (as mentioned above, all the other mice were treated with oil preparations from their 20:th day of life). As to the basal diet of these groups of animals see further the explanation of the diagrams VI and VII.¹ This arrangement, for reasons previously stated, was performed on purpose to obtain a control of the normal Ecg. of the animals before the commencements of the oil treatment. The animals of these groups (20 and 21), which were killed at the same time as the animals of groups 18 and 19, have thus been influenced by the emulsion for a period about $1\frac{1}{2}$ month shorter than the others.

We desist from reproducing Ecg:s of the animals of groups 20 and 21 in this connection, because they do not exhibit anything beyond what is shown by other reproductions, but in a later part of our investigation some of them will be found.

Generally the Ecg:s of the animals of the groups 20 and 21 were visibly altered on the 2:nd examination, one month after the initiation of the oil emulsion treatment, and later the alterations proceeded in such a way that the typical aberrant curve was reached in the last examination, and in some cases in the last but one, 2—3 months after the initiation of the oil treatment. The aberration usually did not attain to such pronounced features as in the two preceding groups, but the prolongation of the times was fully as great.

In the *histological examinations* alterations in these animals came to light of exactly the same kinds as in the others, but they were far less advanced, as was to be expected from the comparatively short time the animals were under the influence of the oil emulsion. A nearer comparison in this respect is made in a later connection (Part II of this series of publications).

As regards the proportion between the thickness of the left and the right ventricular wall in groups 18 and 19 the right wall is even more reduced in these animals than in the mice of groups

¹ These diagrams are found in part II of this series of publications.

3—14, the average index in the former case (13 animals) being 5 ± 0.6 ($4. \pm 0.24$) and in the latter 3.8 ± 0.14 (3.8 ± 0.14). — In the controls it was 2.9 ± 0.32 (3.5 ± 0.38). In the groups 20 and 21 (12 animals) the average is about the same as in groups 18 and 19, i.e. $5. \pm 0.75$ ($4. \pm 0.31$). This is lower than could be expected, the appertaining controls of group 2 with the same basal diet showing an average index of 7.4 (5.6), in as much more as the animals of these groups, which survived the c.l.o.-experiment because of the study of the healing (see later Part II), behaved in the same way as the controls, those of groups 18 and 19 having an average index of 3.2 (2.9) and those of groups 20 and 21 an index of 5.9 (5.0). As seen from the figures there are very great variations of the index in the animal which received emulsion and in fact it was varying between 2.0 and 11.0 (2.9 and 6.3) in the different individuals.

From the detailed histological examination of the hearts of our mice we can state that all the animals, according to the dose of oil and the period of treatment, have exhibited more or less advanced alterations of the kinds, which, as we know from earlier experience, the c.l.o. might produce; and as we have exemplified by the casuistical notes the alterations found, we may procede to a survey of the observations made in this investigation.

Concerning the *heart rate* no constant influence on all animals by the action of the c.l.o. treatment can be affirmed. Variations of 100 beats per minute or even more occur rather frequently in the rate from one examination to the other. In a little more than 20 % of the cases, however, there is observed an obvious tendency of slowing the rate during the oil treatment, and in these cases the reduction of the rate proceeds gradually during the whole time of observation and amounts in all to more than 100 beats per minute. This observation concerns cases where the action of the heart was always regular. A comparable increase of the rate, however, has never occurred, although in single cases a rise of the rate is occasionally observed. Thus in one case a heart rate of a little more than 850 beats per minute on a single occasion is recorded, the rhythm being perfectly regular. From the out-

lines of the curve (set of Ecg. No. 12, the examination on Nov. 18) it seems to be possible, that an auricular flutter was the cause of this extremely rapid action of the heart.

Alterations of the heart causing *arrhythmical action* are apparently not produced by the oil treatment. Certainly the previously described arrhythmia, with its slow and completely irregular rhythm, which yet seems to be controlled by the normal pace-maker in the auricle, is rather frequently observed in the animals treated with c.l.o. As is stated above, however, this arrhythmia is not more frequent in the animals treated with oil than in the control animals. Thus it is found 11 times on 61 recordings in the controls and on 86 occasions in 490 recordings in the animals treated with c.l.o. preparations; the frequency in both cases is the same, i.e. about 18%. This seems to be rather high but it must be remembered that in most of the cases the rhythm regained complete regularity during the progress of the recording. On examining the curves one will find, that the arrhythmia is repeatedly recorded in certain animals, but that in the majority of them it never occurs. This circumstance seems to indicate, that there exists an individual susceptibility to the agency producing the arrhythmia. In some cases, where the arrhythmia was present, no P-summits can be perceived, and in the curves in some instances there then occur small undulations, which are similar to the undulations in the Ecg. in auricular fibrillation. It might be possible, that an auricular fibrillation on such rare occasions was actually present.

Extrasystoles arising in the ventricle are recorded only on one or two single occasions, and although a prolongation of the a-v conduction time is a quite regular appearance in the animals treated with c.l.o., intermittences, with dropping of ventricular beats, occur rather seldom. On some occasions, however, we have recorded such kinds of a-v block with dropping of beats and rather long »Wenckebach's periods». Taking into consideration the explanation we have adopted for the slow irregular heart action, it must, however, be mentioned, that these intermittences need not necessarily be caused

by an injury to the heart itself, but might also be produced by excitation by the vagus nerve.

Thus, if alterations in the rhythm have not been common in the experiment animals, their Ecg. has yet by no means been so constant in appearance as in the control animals. Even those alterations, which were found in the control animals and were there shown to be certainly pathological, seem to be insignificant in comparison with what is exhibited in the animals treated with c.l.o. preparations.

The *ventricular part of the curve* in most cases of the experiment animals *has altered its features* very obviously, often in different ways on repeated occasions during the observation period. This under the existing conditions when the contraction of the heart — even in irregular rhythm — starts in the auricle, might mean, either that the distribution within the ventricle of the impulse of contraction is altered because of injury of the conduction system, or that considerable damage of the working muscle of the heart has occurred, but eventually that both kinds of lesions coincide.

Sometimes the direction of the diviations is altered, and then a predominance of R_I and S_{III} as well as of S_I and R_{III} occurs, but such alterations are not the most usual. The change of the ventricular Ecg. most commonly observed, which is even so usually met with, that we are inclined to designate it as typical in mice, which have been treated for a sufficiently long time with a sufficient dose of c.l.o. preparations, is characterized by a splitting of the last phase of the ventricular complex. Thus the last part of the downstroke of the R-summit, instead slowly descending to the isoelectric position, especially in lead II and III, is now notched. The notch appears generally before the string has reached the zero line, but it even appears as a S-deflection, descending more or less beneath this line. Then, the string turns upwards describing a notch or a summit with a quick upstroke and a comparatively slow downstroke, by degrees reaching the isoelectric line. The quick R-summit is thus followed by a comparatively broad and blunt notch or summit, which fits rather closely to

the initial phase of the ventricular Ecg. (See textfig. 2.) Curves of this kind are exemplified especially in the Ecg:s from the mice treated with emulsion of oil ad libitum, on their 2:nd and 3:rd examination. To get a short expression for this particular alteration of the Ecg., repeatedly referred to in our paper, we have termed it »the typical c.l.o. Ecg.»¹

Furthermore, it is to be noticed, that the deviations in the Ecg. in animals treated with c.l.o., especially in those, exhibiting the aberration which is termed the typical c.l.o. Ecg., never reached the heights found in the control animals. We may not, however, eject with certainty the possibility, that the composition of the basal diet or some other circumstances may be of importance in this respect. In fact the size of the deviations of the Ecg. is comparatively very great in those control animals (group 2), which had the better diet, and also the deviations in the beginning were comparatively great in those mice treated with emulsion of c.l.o. ad libitum, which had a better basal diet (groups 20 and 21). These animals, however, were also the only ones in which the Ecg. was recorded before the initiation of the oil-experiment, and they were then much older than the other animals at the beginning of our experiments. In the continuation the alterations in the Ecg. in these animals does not differ from that in other animals treated with emulsion of oil, and this experience shows the importance of the oil in this respect. In making this proposition we may yet remember, that with other animals treated with c.l.o. we have not recorded the Ecg. before the commencement of the treatment, and thus we do not know the initial size of their Ecg.-deviations, although we have reason to believe that this has been comparatively great.

It is difficult to decide whether the decrease in size of the deviations is caused by alterations within the mechanism of

¹ It may perhaps be necessary to accentuate the fact that the term »typical c.l.o. Ecg.», does not exclude the possibility that such curves might just as well be produced by injuries to certain parts of the heart having nothing to do with cod liver oil.

the heart contraction, or whether it is the electrocardiographic sign of reduction of the heart muscle in general. As stated before, the deviations in the Ecg. in mice treated with c.l.o. are often very small in lead I but not so greatly reduced in size in leads II and III, thus indicating a direction of the electrical axis, which suggests a preponderance of the right ventricle rather than of the left. This observation does not coincide with the results of the measurements of the thickness of the ventricular walls, because of which it can be stated, that the right ventricular wall is the more reduced (see p. 541 and 549).

It is very difficult to get an opinion of the mechanism of the action of the heart producing the typical c.l.o. Ecg., because this aberrancy has no adequate correspondence in larger animals, where the mechanism of contraction of the heart can be subjected to detailed experimental investigation. It must doubtless have its correspondence in the morphological alterations in the heart muscle which are simultaneously present, but it makes it very difficult to decide, which local injury, out of the abundance of degenerative processes met with, might be the significant one in producing the typical aberrancy; all the more as one finds that this aberrancy is exchanged for curves of apparently more normal outlines, if, as in the case of the animals treated with emulsion, one has the opportunity of observing the animals for a sufficient period of time after the appearance of the typical c.l.o. Ecg. In these more normal looking curves, however, the times are pathologically increased. Considering the circumstance that the curve later regains a more normal looking complexion, the presumption that this typical aberrancy is produced by a blockage in some definite part of the intraventricular conduction system, seems to be more probable than that a general damage involving all the muscle of the heart or all the muscle of either ventricle is the cause. If so, however, it seems remarkable that the typical c.l.o. Ecg. in different animals has a shape which varies so little. This circumstance should mean, that the same part of the heart was almost always involved. The

functional state represented by this curve can hardly be a complete extinction of the function of part of the heart muscle or the conduction system, but it must be conceived as an incomplete block or a reduced reaction-rate in certain parts of the heart. Therefore it seems remarkable, that in the progress of the pathological processes, complete blocks not are more frequent. — Ecg. 11 has been previously mentioned as a rather unique example, which can be interpreted in this way.

It might be possible that a certain part of the heart muscle is always initially involved, and such a locus minoris resistentiae might exist because for instance of a certain arrangement of the vessels of the heart, causing differences in the nutritive conditions of the muscle. If this is true, we must find some definite localisation of the degeneration processes in the hearts of those animals, where the experiment was interrupted, when the typical c.l.o. Ecg. was present. If the hearts of the mice in groups 5 to 14, which on their last examination exhibit curves near to the typical c.l.o. Ecg., are examined from this point of view, it seems as if in most cases the alterations were more pronounced in the apical part of the left septal surface and the adjacent part of the outer wall of the left ventricle (compare mouse 8 and 9). Provided that it is permissible to apply the experience gained from human Ecg. to that of the mouse, this localization would agree rather well with the outlines of the typical c.l.o. Ecg., which generally is similar to a dextrocardiogram. (See text-fig. 2 *g* representing the most common type of the c.l.o. Ecg.) That later, when the degenerations generally become spread through the heart, the curve regains more normal features seems rather natural, considering the circumstance, that a general reduction of the reaction rate of all the conducting or the contracting tissue does not tend to change the time relations in which the different parts of the heart contract.

If an initially localized but later general reduction of the reaction rate of the conducting system is present, a prolongation of the QRS-time as well as of the a-v conduction time must appear simultaneously with the alterations of the fea-

tures of the Ecg. As stated above, we are not able to determine variations in time falling much below 0.002 sec., but we may state, that an even smaller delay of the impulse passing the one bundle branch, must surely produce visible alterations of the outlines of the ventricular Ecg. This is evident from the following calculation: if, namely, the actual Ecg. is constructed out of a dextro- and a levocardiogram of definite outlines in a greater animal, where the QRS-time for instance reaches 0.06 sec., one will find that a displacement in time between the dextro- and levocardiogram of 0.005 sec. might produce considerable alterations in the features of the summation curve. In the mouse the initial ventricular phase, to judge from all signs, is accomplished in less than 0.02 sec. — We may affirm that this initial part is surely considerably shorter than what in this paper is termed QRS-time. — Since there are no reasons to think that the mechanism of the heart essentially differs in the mouse and in larger animals, we might conclude, that a delay of the impulse of contraction passing through the one bundle branch in the mouse, considerably smaller than the shortest difference of time we have been able to measure in our curves, might cause an evident or even prominent change in the features of the Ecg. On the other hand if it be true, as we have every reason to believe, that the injury of the conduction system and the contracting heart muscle grows general, even comparatively great variations in the time of the initial phase may occur without greater alterations of the outlines of the Ecg. Thus the appearance of alterations of the features of the curve without perceptible prolongation of the QRS-time does not exclude the possibility that the alteration is caused by a bundle branch block. Further the appearance of differences in time without alterations in the outlines of the curve may justify the diagnosis of a general reduction of the reaction rate, i.e. a reduction of the conducting power, in the tissue procuring the spread of the impulse of contraction.

In the table 2 we have brought together the results of the measurements in the curves.

In the control animals there appears an increase of 0.005—0.01 sec. of the a-v conduction time in two mice, and in one the QRS-time also is increased 0.01 sec. These rather large increases are observed in those animals, in which the Ecg. for reasons previously stated was considered to be pathological. An increase of 0.005 sec. and less appeared, as may be seen from the table, in other cases, and it might be considered remarkable, that in the one group the times are so regularly increased — only the QRS-time in one of the animals remains constant. This yet must be viewed in the light of the fact that the first Ecg. in these animals was obtained when they were very small, only 24 days of age, and that the increase appears on the second examination, while the times later remain constant. This increase might be caused by the growth of the animals, which during the corresponding interval of time had doubled their bodyweight, and by rights the figures of the table should be placed one step to the left. Under such conditions we may state, that the a-v conduction time as well as the QRS-time normally ought to remain constant during the time of the experiment, or at least that they must not be increased by more than 0.005 sec.

From the table it can be seen, how, in the case of the mice treated with the oil preparations, an increase of the a-v conduction time was observed in 76 animals out of 104, and that thereby an increase, certainly pathological, was present in 33 animals. In 12 of these the increase of the time exceeds 0.01 sec., which corresponds to 30—50 % of the time initially observed with regard to these mice. We have reason to presume that this increase would be even more evident, had the Ecg. of the mice been controlled from the very initiation of the experiment. As it now occurs, it is most probable, that already the first recorded time is prolonged. In comparison with the other alterations, indeed, the prolongation of the a-v conduction time is frequently obvious at a very early stage of the experiment (compare the animals of groups 18 and 19).

Even more obvious is the increase of the breadth of the

Table 2. Survey of the Ecg's of the mice.

Group.	Dose of c.l.o. per kg. body-weight and day	Num- ber of ani- mals	Number of animals in which the a-v conduction time was increased				Number of animals in which the QRS-time was increased				Pathological appearance of the Ecg.
			no in- crease	<0.005 sec.	<0.01 sec.	>0.01 sec.	no in- crease	<0.005 sec.	<0.01 sec.	>0.01 sec.	
1	No c.l.o.	5	3	1	1	—	5	—	—	—	
2	" " " " " " "	4	—	3	1	—	1	2	1	—	
3	Ol. jecoris 1/2 cc. . . .	4	1	2	—	1	1	2	1	—	Very slight in 3 animals
4	Peter Moller-oil 1/2 cc. .	3	3	—	—	—	3	—	—	—	Evident in 2 animals
5	Gadol-oil 1 cc.	4	2	2	—	—	—	4	—	—	Slight alterations
6	Leo-oil 1 cc.	4	2	2	—	—	1	3	—	—	Very slight in 4 animals
7	Peter Moller-oil 1 cc. . .	4	4	2	—	1	—	2	2	—	" " " " " "
8	A-oil 1 cc.	4	4	2	—	—	1	3	—	—	" " " " " "
9	I-oil 1 cc.	7	2	2	3	—	1	2	4	—	Evident " " " "
10	Ol. jecoris 5 cc.	5	2	3	—	—	4	—	—	1	Evident in 5 animals
11	Gadol-oil 5 cc.	5	2	2	—	1	2	—	2	3	" " " " " "
12	Leo-oil 5 cc.	5	2	1	2	—	—	2	—	—	Pronounced " " " "
13	Peter Moller-oil 5 cc. . .	3	2	1	—	—	—	3	—	—	Very slight " " " "
14	A-oil 5 cc.	3	2	2	—	—	—	—	2	1	Evident " " " "
15	III-oil emulsion 1 cc. . .	5	—	2	2	1	—	2	3	—	Evident in 5 animals
16	" " " " " " " " "	5	4	1	—	—	—	1	1	3	Pronounced " " " "
17	" " " " " " " " "	4	1	3	—	—	2	2	1	1	" " " " " "
18	c.l.o. emulsion ad lib. . .	10	—	4	5	—	2	2	2	4	" " " " " "
19	" " " " " " " " "	9	2	1	3	3	—	2	5	2	" " " " " "
20	" " " " " " " " "	10	1	7	2	—	1	4	3	2	" " " " " "
21	" " " " " " " " "	10	—	6	4	—	—	—	—	—	" " " " " "

ventricular complex. Out of the 104 animals, 88 show an increase, which in 51 cases exceeds 0.005 sec., and in 20 0.01 sec., which expressed as a percentage is even as great as in the case of the a-v conduction time.

A glance at the table shows that the increase particularly concerns those animals, which were given the greater doses of oil or the emulsion.

What has previously been said in connection with the arrhythmic action of the heart, concerning a blocking influence caused by stimulation of the vagus nerves, might perhaps be used as an argument indicating that these alterations of the conduction were due to the same cause. We lack completely, however, the parallelism between the alterations in conducting power and the appearance of the arrhythmia, which must appear under such conditions, and moreover, the evident connection between the degree of conduction disturbances and the size of the dose of oil certainly suggests their causal connection.

When the Ecg. shows an excessive deviation of the electrical axis either indicating a left or a right ventricular preponderance the relation between the thickness of the left and the right ventricular wall differs as a rule very little or not at all from what might be considered normal. On the other hand, when the Ecg. indicates a normal balance between the muscle in the left and the right heart, the morphological examination often reveals clearly abnormal relations between the thickness of the walls. Objection might, of course, be taken to the measurements of the deviations of the Ecg., which often are very small and may be inaccurate, and also to our method of measuring the thickness of the walls of the ventricle, which might not be accurate enough for one to assign any great importance to its results, all the more as in these pathological cases further sources of error appear. Thus, advanced cellular alterations in the muscle might be present without influencing the thickness of the wall, and transformation of muscle into connective tissue and more or less widespread intercellular edema might help to constitute the thick-

ness of the wall an inadequate measure of the mass of the musculature. For instance, in cases of advanced transformation of muscle cells into connective tissue in the wall of an excessively distended ventricle, the reduction of the distension to normal measures in the calculation of the »index» might give a rather erroneous result, considering the amount of muscle in the wall. To ascertain if a more satisfactory parallelism with the appearance of the Ecg. could be reached, if, when calculating the index, the distension of the heart was left out of consideration, we have also made such calculations. The result, however, was the same; namely that congruence between the thickness of the ventricular walls and the appearance of the Ecg. could not be attained. Considering the cause of this incongruence, we think, that the size and direction of the deviations of the Ecg. in our case does not to any great extent depend on the relation of the mass of muscle in the left and right ventricle, but rather depends on the fact that the impulse of contraction does not spread in the ventricle in a uniform and normal way in the different cases, i.e. because there appear functional blocks in the conducting tissue of the ventricle.

From the morphological examination, revealing advanced and widespread alterations in the working muscle of the heart, it is evident, that the cause of the changes in the symmetrical and normal spread of the impulse of contraction might be due to the degeneration of the working musculature of the ventricle. Such alterations, if they were of the same extent in both ventricle, might more or less completely compensate each other, but the present circumstances do not permit a detailed analysis of this phenomenon. Whether, also, breaks in the conduction, or a particularly slow conduction, in parts of the bundle branches of the ventricular conduction system were present in our mice, is very difficult to decide. Certainly the experience which we have gathered from other species of animals, and which later will be communicated, should justify a postulation that such was the case, but it is almost impossible to state this from the microscopical examination. Many

a time morphological injuries have been observed in the interventricular septum or in the *musculi transversi cordis*, where the conducting system usually has its place, but the structure of the Purkinje-tissue in the mouse differs so very little from its other heart-muscle, that a closer analysis of its morphologic alterations is not possible. Advanced and widespread alterations of different kinds, among others a pronounced fatty degeneration, as well as areas of connective tissue, have often been observed in places, where the bundle branches must pass, but to what extent the actual conductive tissue was involved cannot, from the said cause, be decided.

As is evident from the above, we have in our investigation principally considered the alterations situated within the ventricle. The cause of this restriction has been, that it is often impossible to distinguish details in the very small deviations of the auricular curve in the Ecg. Often there appears, however, such obvious variations in the outlines of the P-summits, that one must conclude, that great changes in the mechanism of contraction of the auricle have taken place. The morphological examination of the auricular muscle reveals degenerative changes of the same kinds as in the ventricle, and often they look to be even further advanced in the auricle; thus for instance a transformation of the muscle into connective tissue, embracing the whole depth of the wall on rather great surfaces, is a rather common appearance in the auricle.

A comparison between the electrocardiographical and the morphological alterations in the hearts of mice treated with c.l.o. seems therefore to indicate, that the changes in the mechanism of contraction are more probably caused by alterations in the distribution of the contraction impulse to the different parts of the heart. These alterations appear in the change of the features of the Ecg. and in an increase of the QRS-time and the a-v conduction time. The injuries of the conducting tissue might be localized, and most probably at different times they principally involve different parts of the conduction system, which appears as changes of the features of the Ecg. on repeated occasions during the progress of the

experiment, but, nevertheless, the injury seems apt to become general, and then an increase of the QRS-time is rather often obvious, but is not accompanied by greater alterations in the features of the Ecg. This last occurrence can hardly be produced otherwise than by a decrease of the conduction power of all the conducting tissue — possibly together with a reduction of the reaction rate of the working muscle of the heart — which is induced equally in both ventricles. The presumption of a general injury of the ventricular conduction system is also supported by the fact, that the a-v conduction time is also observed to be prolonged.

These functional alterations may occur in a rather early stage of the c.l.o. treatment. Thus they are observed a fortnight after the initiation in the emulsion experiments — but they also seem to possess a certain ability of regression, as examples of Ecg:s are not lacking which, after they had acquired pathological features — although the oil treatment was continued — regained their initial features and also showed a reduction of the QRS-time.

In comparison with the morphological injuries of the heart which can be observed, in general as well as in particular cases the alterations of the Ecg. still seem to be rather small. Considering the factors determining the features of the Ecg., however, this, seems in no way astonishing. These determining factors depend in the first place on the function of the conduction system, and great changes in the features of the curve are almost always caused by blocks in the bundle branches. Such seemingly complete blocks we have come across only in single cases. A general reduction of the reaction of the whole conduction system, as well as even very large myocardial damages in both ventricles with rather symmetrical extension in relation to the electrical axis on the other hand, may occur without obvious alterations of the Ecg., only their occurrence and existence does not evoke symptoms of excitation, producing extrasystoles. We have earlier had experience of the behaviour in this respect of large connective tissue infarcts of the muscle of the human heart. STENSTRÖM

has for other purposes reported a case (l.c. 13, case 3, fig. 8), in which a ventricular Ecg. without prolongation of the QRS-time but with predominance of S_I and R_{III} as in right ventricular preponderance, was present. In this case the post mortem examination revealed a rather large infarction in the apex and outer wall of the left ventricle and abundant small cicatrices, most of them in the left ventricular wall, but otherwise the muscle of the left ventricle was so very thick in relation to that of the right, that one would have expected outlines of the Ecg. indicating left ventricular preponderance.

When treating our mice with pure c.l.o., we have extended the experiment to last one year, and, as may be gathered from the casuistical notes, this time has been sufficient for production of alterations as well in the Ecg. as morphologically, even with our smallest doses of oil. These doses — $\frac{1}{7}$ cc. of oil pr kg. bodyweight of the animal per day — are really so small, that hitherto they have hardly been used in human medicine. On treating babies or children with the oil, the dose of 1 cc. of oil per kg. bodyweight per day might be a rather small dose in common praxis, and if the larger dose here used — 5 cc. of oil per kg. bodyweight per day — is not even usually prescribed to children by their physician, examples are not lacking of cases where it has been used even for long periods.

Concerning the minimum period of time over which the treatment in our mice must be continued in order to produce changes in the Ecg., our experiment does not give exact information. All the animals treated with the $\frac{1}{7}$ cc. dose, however, exhibit very obvious changes in the ventricular curve of their last Ecg. obtained one year after the initiation of the treatment, and in preceding curves, obtained after about $8\frac{1}{2}$ months of treatment, there were smaller alterations. A prolonged a-v conduction time in some of the animals even on the very first examination, $3\frac{1}{2}$ months after the initiation of the experiment, might indicate an influence on the heart already on this stage of experiment, although we dare not be very positive on this point. As we have not made repeated

examinations sufficiently often, concerning the other animals treated with oil, we are not able to state more than that at occasions, varying between 4 and 6 months after the initiation of the experiment, they exhibited obvious alterations of their ventricular Ecg. Possibly there was, however, in these animals also an earlier influence, because the initial Ecg's of most of the animals have much smaller deviations, than was found to be the case in the controls.

We are not able to state any difference in the toxic influence of the different kinds of commercial preparations used. Such a difference was hardly to be expected, considering that there are no real differences between them but the package. The differences, which might be suspected from the appearance of the figures in the table 3, may, at least in part, be caused by different individual susceptibility to the toxic influences of the oil in the animals.

From a biochemical point of view the experiments in groups 8, 9 and 14 are of special interest. The animals of these groups were treated with the oil deprived of about $\frac{1}{2}$ of its content of vitamins, able to act as a protection against rickets. The electrocardiographical as well as the morphological alterations in these animals are of about the same degree as in animals treated with the usual oil in a corresponding amount. If there really is any difference, one rather gets the impression, that this »vitamin-free» oil is the more toxic. From these and previous experiments we think it fairly safe to conclude, that in any case not much of the toxic principle of the c.l.o. can be extracted with acidulated alcohol.

The emulsion of oil, so very often chosen in the human praxis because of its more indifferent taste and smell, has proved in these experiments as in others performed previously to be very much more toxic than the oil alone. The cause of this is most probably, that the emulsion is better absorbed in the intestine, but as we have made the problem of the absorption of the oil the subject of a special investigation, we refrain from further discussion on this point in this connection.

Emulsion of c.l.o. in a dose of 1 cc. of emulsion (about

$\frac{1}{2}$ cc. of oil) per kg. bodyweight per day produced prominent alterations of the Ecg. in less than 4 months. As mentioned before, there certainly appeared in these animals perceptible alterations before this time, but awkwardly enough, no Ecg.-controls were made between 1 and 4 months after the initiation of treatment. On this last occasion, however, the alterations were rather prominent in most of the animals.

In animals treated with emulsion of oil ad libitum, in which the dose of emulsion might have been less than 5 cc. of emulsion pr kg. bodyweight per day, there is evidence of alterations of the Ecg. occurring in 11 to 16 days after the initiation of the treatment. This dose was able to kill the animals, when continued for 4 to 5 months.

When making such comparisons between mice and children, however, one must bear in mind the differences in susceptibility, which might be present in different species of living creatures. These differences, previously observed by AGDUHE 2—8 will be dealt with later, when we communicate the experiences on the subject we have obtained from other species of animals.

Summary.

Among the results of our investigation we may accentuate the following.

In mice treated with cod liver oil preparations there appear alterations in the Ecg. caused with all certainty by the injuries to the heart muscle produced by the toxic influence of the oil.

The electrocardiographic alterations, however, in comparison with the morphological ones, are mainly not very prominent, which could neither be expected considering the mechanism of the Ecg. and the nature of the morphological injury.

Thus it is hardly possible to decide from a single electrocardiographic record if alterations of the heart really are present.

Repeated examinations of the Ecg., however, reveal in nearly all cases the progress of obvious and even very prominent alterations in the mechanism of contraction of the heart.

The nature of the alterations is such, that they might be caused by a decrease — but only exceptionally a total break — of the power of conduction in some part of the conductive tissue of the heart, or by a reduction — or break off — in the power of contraction in parts of the muscle of the heart; most probably both these kinds of damage coincide. That not only muscular injuries produce the alterations of Ecg. follows also from the total lack of parallelism between morphological alterations of the working muscle preponderant in the one ventricle and the direction of the electrical axis of the heart.

There is not only an injury of the function of the intra-ventricular conducting tissue, but also the a-v conduction is delayed and, among other things, because this delay is one of the symptoms first observed, it seems as if the conductive tissue was the part of the heart most susceptible to the toxic influence of the cod liver oil.

The progress of the alterations of the Ecg. in animals treated for a sufficiently long time with sufficiently large doses of oil, indicates that primarily local injuries of the conduction system develop and become later general.

The alterations of the Ecg. occur at different times according to the dose of oil, but even such small amounts of cod liver oil as $\frac{1}{7}$ cc. per kg. bodyweight per day produce very obvious alterations in less than one year.

Different commercial preparations of cod liver oil (*Oleum jecosis*; ph. Suec.) seem to be of about the same toxic effect.

Experiments with cod liver oil deprived of about $\frac{4}{5}$ of its antirachitic vitamins through extraction by acidulated alcohol indicate that such oil has at least the same toxic effect on the heart as the commercial preparations.

A very much more prominent effect is seen in animals treated with emulsion of cod liver oil than in those treated with the pure oil, and there is evidence of Ecg. alterations in mice treated with the emulsion in less than two weeks after the initiation of the treatment.

Tables 3-6. Time relations in the Ecg.¹

Date of examination	Heart-rate	a-v conduction time	QRS-time	Direction of the electrical axis
<i>Table 3. Mouse 3. Ecg. 4. (Group 4. 1/7 cc. Peder Møller-oil pr kg. and day) born on Dec. 15. 1925. No marke.</i>				
March 19. 1926	460	0".040	0".030	+70°
June 2.	560	.040	.030	+70°
Aug. 18.	600	.035	.030	+30°
Jan. 10. 1927	460	.035	.030	± 0° Index 2.8 (2.9)

Table 4. Mouse 4. Ecg. 5. (Group 5. 1 cc. Gadol-oil per kg. and day) born on Oct. 30. 1925. No marke.

June 2. 1926	590	0".035	0".025	+80°
Aug. 24.	590	.035	.035	+57°
Oct. 19.	590	.040	.030	+70° Index 3.0 (2.9)

Table 5. Mouse 5. Ecg. 6. (Group 7. 1 cc. Peder Møller-oil per kg. and day) born on Oct. 30. 1925. Left ear split.

March 19. 1926	360 irreg.-reg.	0".035	0".025	+70°
June 2.	480	.035	.025	+85°
Aug. 18.	620	.035	.020	-70°
Oct. 19.	560	.035	.030	-70° Index 3.2 (5.0)

Table 6. Mouse 6. Ecg. 7. (Group 8. 1 cc. Å-oil per kg. and day) born on Dec. 27. 1925. No marke.

March 22. 1926	600	0".035	0".025	+80°
June 2.	irreg.-reg.	.035	.025	—
Aug. 18.	irregular	.040	.025	—
Jan. 10. 1927	irreg.-reg.	.040	.030	+75° Index 3.7 (3.4)

¹ The times in the curves are 1/5 and 1/25 sec.

Tables 7-10. Time relations in the Ecg.¹

Date of examination	Heart-rate	a-v conduction time	QRS-time	Direction of the electrical axis
<p><i>Table 7. Mouse 7. Ecg. 8. (Group 8.) born on Dec. 27. 1925. Left ear cut.</i></p>				
March 22. 1926	600	0".035	0".025	+ 90°
June 2.	560	.040	.025	+ 90°
Aug. 18.	640	.085	.030	-120°
Jan. 10. 1927	650	.035	.025	- 90° Index 2.9 (2.1)
<p><i>Table 8. Mouse 8. Ecg. 9. (Group 9. 1 cc. I-oil per kg. and day) born on Jan. 25. 1926. No marke.</i></p>				
March 19. 1926	(260) irreg.-reg.	0".035	0".020	+80°
June 2.	480	.0425	.025	+80°
Aug. 24.	irreg. slow	.040	.030	+70°
Jan. 14. 1927	630	.040	.025	+95° Index 2.8 (3.2)
<p><i>Table 9. Mouse 9. Ecg. 10. (Group 9.) Left ear split.</i></p>				
March 19. 1926	500	0".0375	0".0225	+70°
June 2.	440	.0425	.0225	+85°
Aug. 24.	440	.045	.025	+50°
Jan. 14. 1927	480	.045	.030	+60° Index 5.7 (4.3)
<p><i>Table 10. Mouse 10. Ecg. 11. (Group 10. 5 cc. Ol. jecoris per kg. and day) born on Sept. 23. 1925, right and left ear cut.</i></p>				
Febr. 16. 1926	460 irreg.-reg.	0".030	0".035	
May 20.	540	.035	.035	
Aug. 16.	520	.0325	.035	
Sept. 14.	440 irreg.	.040 ?	.055	Index 3.4 (3.8)

¹ The times in the curves are $\frac{1}{5}$ and $\frac{1}{25}$ sec.

Tables 11-13. Time relations in the Ecg.¹

Date of examination	Heart-rate	a-v conduction time	QRS-time	Direction of the electrical axis
<i>Table 11. Mouse 11. Ecg. 12. (Group 15. 1 cc. emulsion per kg. and day) born on March 10-15. 1926, left ear cut.</i>				
May 20. 1926	300	0''.080	0''.025	—
Aug. 24.	500	.0325	.030	+ 5°
Nov. 18.	860!	.0325	.035	± 0°
Jan. 14. 1927	590	.035	.030	+ 5°
March 29.	640	.035	.030	-20° Index 2.2 (2.4)

*Table 12. Mouse 12. Ecg. 13. (Group 15.)
No marke.*

May 20. 1926	irreg. slow.	0''.025	0''.030	+ 80°
Aug. 24.	500	.040	.035	+ 105°
Nov. 18.	440	.040	.035	+ 45°
Jan. 14. 1927	540	.0375	.035	+ 95°
March 29.	460	.040	.040	+ 80° Index 4.0 (4.4)

Table 13. Mouse 13. Ecg. 14. (Group 18. Emulsion ad libitum) born on March 2-8. 1927, right and left ear cut.

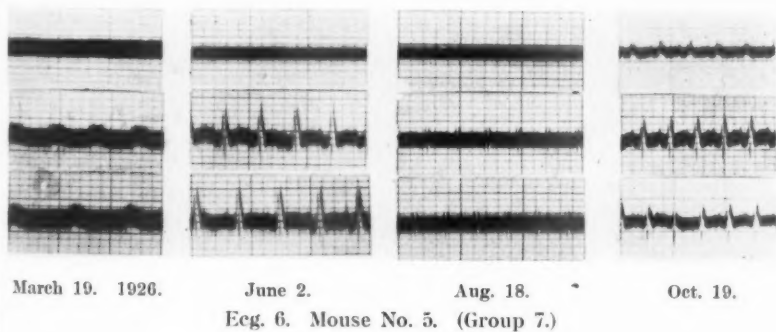
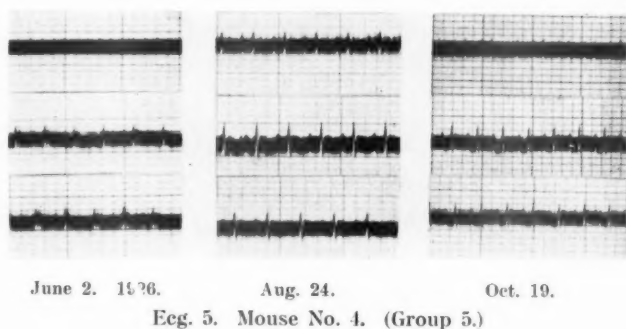
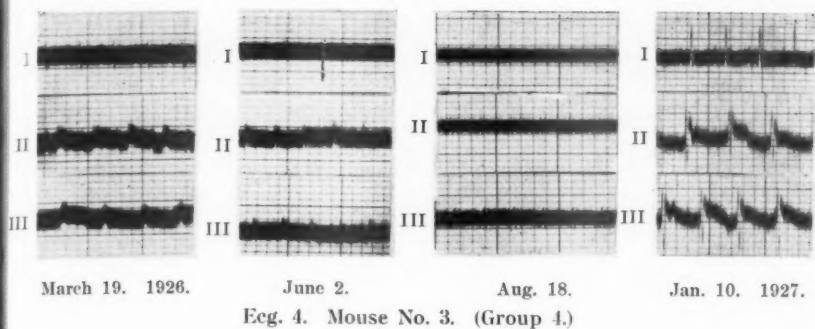
April 11. 1927	340	0''.0325	0''.030	
May 13.	510	.040	.030	
May 28.	540	.040	.030	
June 19.	360	.040	.030	
July 22.	320	.040	.040	
Aug. 17.	320	.0475	.045	Index 3.0 (2.6)

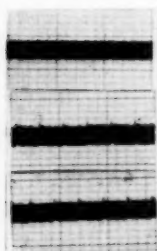
¹ The times in the curves are 1/2 and 1/25 sec.

Tables 14—16. Time relations in the Ecg.¹

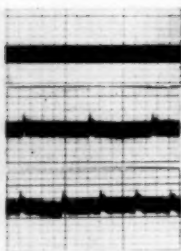
Date of examination	Heart-rate	a-v conduction time	QRS-time	Direction of the electrical axis
<p><i>Table 14. Mouse 14. Ecg. 15. (Group 18.)</i> Right ear cut.</p>				
April 11. 1927	640	0''.0025	0''.005	
May 13.	540	.005	.0025	
May 28.	460	.0425	.030	
June 19.	540	.040	.030	
July 22.	510	.040	.040	
Aug. 17.	370	.060	.040	Index 4.8 (4.0)
<p><i>Table 15. Mouse 15. Ecg. 16. (Group 18.)</i> Right ear cut, tail cut.</p>				
April 11. 1927	540	0''.0025	0''.045	
May 13.	480	.040	.045	
May 28.	480	.040	.040	
June 19.	480	.040	.040	
July 22.	570	.040	.040	
Aug. 17.	490	.040	.035	Index 6.4 (4.1)
<p><i>Table 16. Mouse 16. Ecg. 17. (Group 19. Emulsion ad libitum)</i> born on March 3—10. 1927, right and left ear cut, tail cut.</p>				
April 11. 1927	irregular	0''.045	0''.035	
May 13.	480	.040	.045	
May 28.	420	.0425	.0375	
June 19.	490	.0325	.030	
July 22.	480	.040	.040	
Aug. 17.	300	.040 ?	.045	Index 11.0 (5.5) (Left ventricle much dilated.)

¹ The times in the curves are $\frac{1}{5}$ and $\frac{1}{25}$ sec.

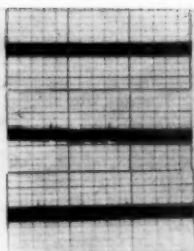




March 22. 1926.



June 2.

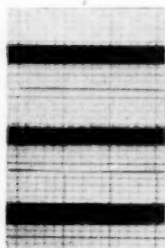


Aug. 18.

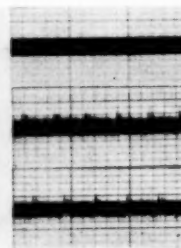


Jan. 10. 1927.

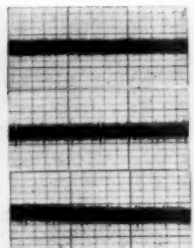
Ecg. 7. Mouse No. 6. (Group 8.)



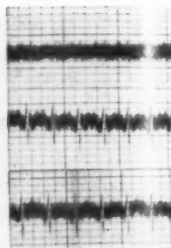
March 22. 1926.



June 2.

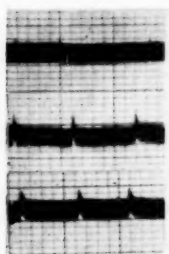


Aug. 18.

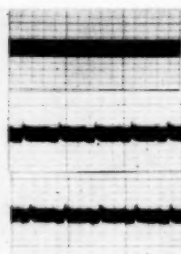


Jan. 10. 1927.

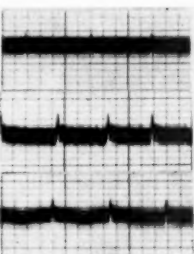
Ecg. 8. Mouse No. 7. (Group 8.)



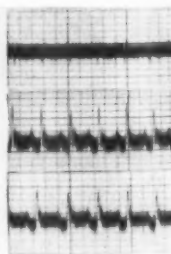
March 19. 1926.



June 2.

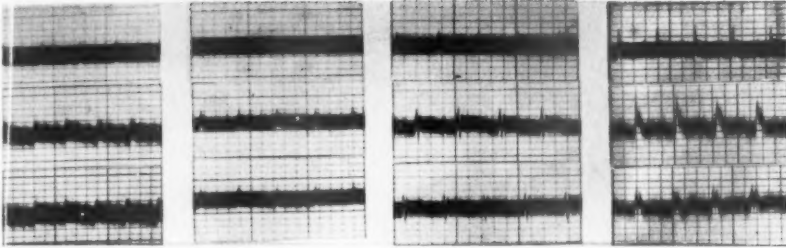


Aug. 24.



Jan. 14. 1927.

Ecg. 9. Mouse No. 8. (Group 9.)



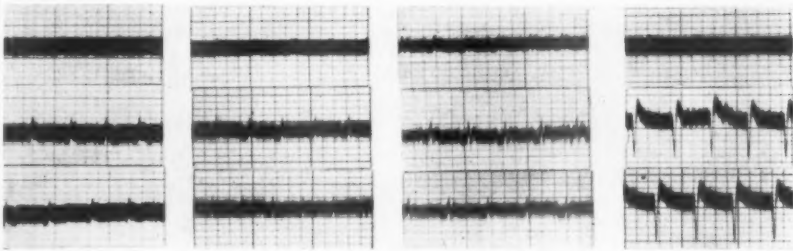
March 19. 1926.

June 2.

Aug. 24.

Jan. 14. 1927.

Ecg. 10. Mouse No. 9. (Group 9.)



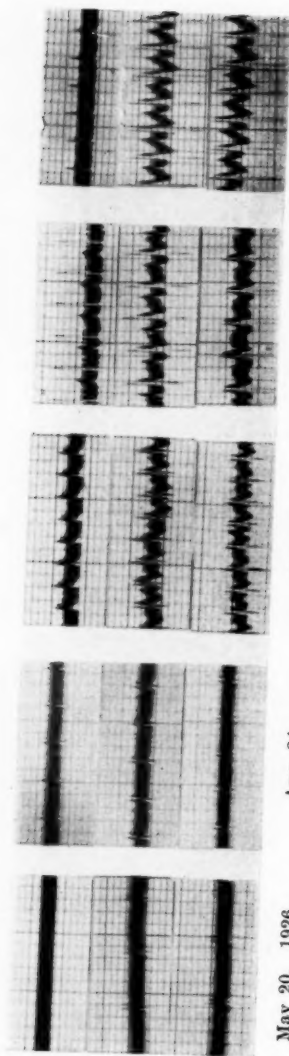
Febr. 16. 1926.

May 20.

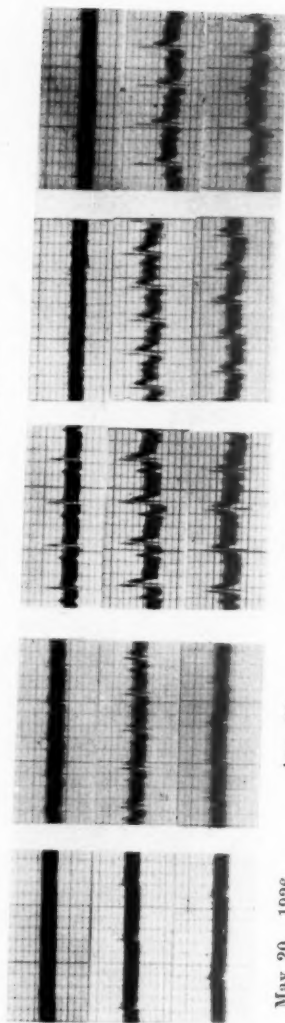
Aug. 16.

Sept. 14.

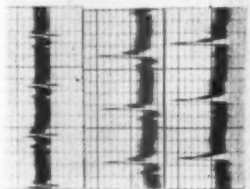
Ecg. 11. Mouse No. 10. (Group 10.)



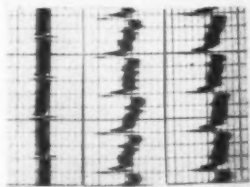
Mouse No. 11. (Group 15.)



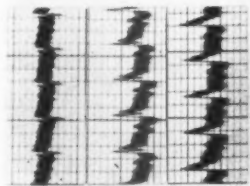
Mouse No. 12. (Group 15.)



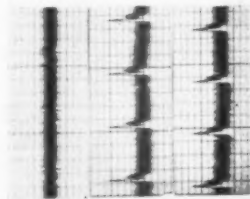
April 11, 1927.



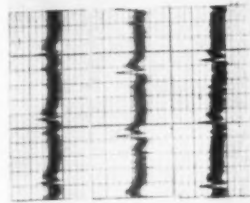
May 13.



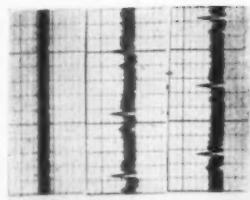
May 28.



June 19.

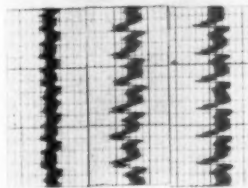


July 22.

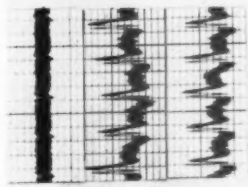


Aug. 17.

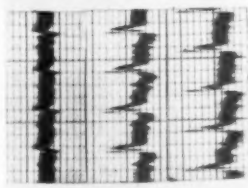
Ecg. 14. Mouse No 13. (Group 18.)



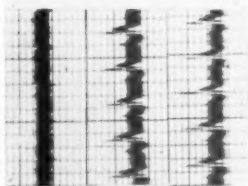
April 11, 1927.



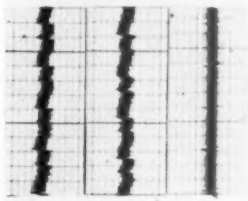
May 13.



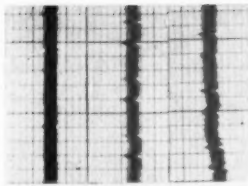
May 28.



June 19.

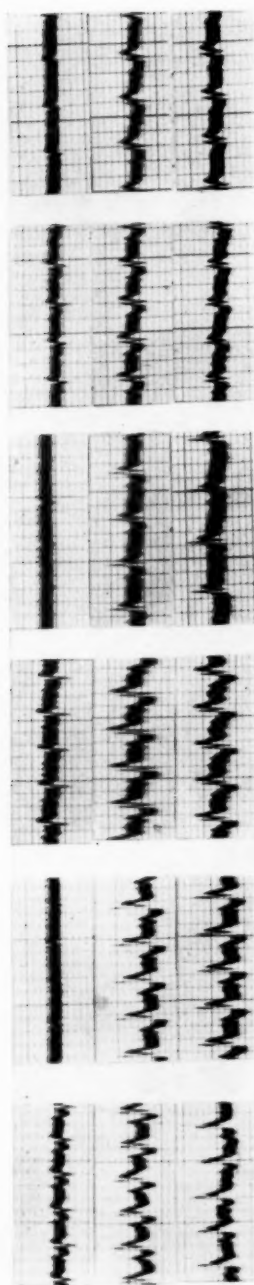


July 22.



Aug. 17.

Ecg. 15. Mouse No. 14. (Group 18.)



August 17.

July 22.

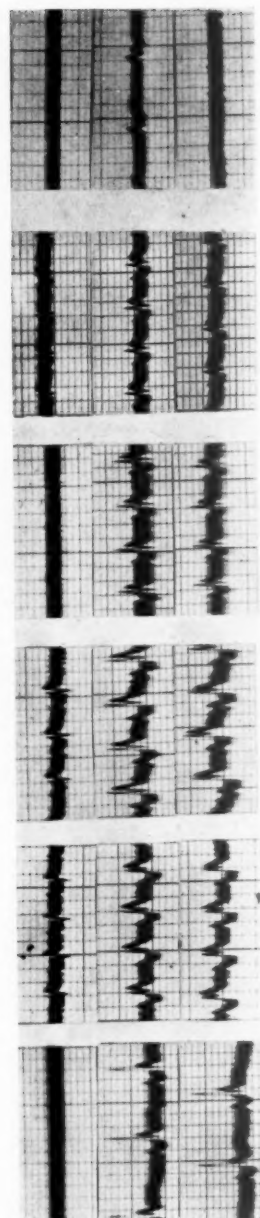
June 19.

May 28.

May 13.

April 11. 1927.

Ecg. 16. Mouse No. 15. (Group 18.)



August 17.

July 22.

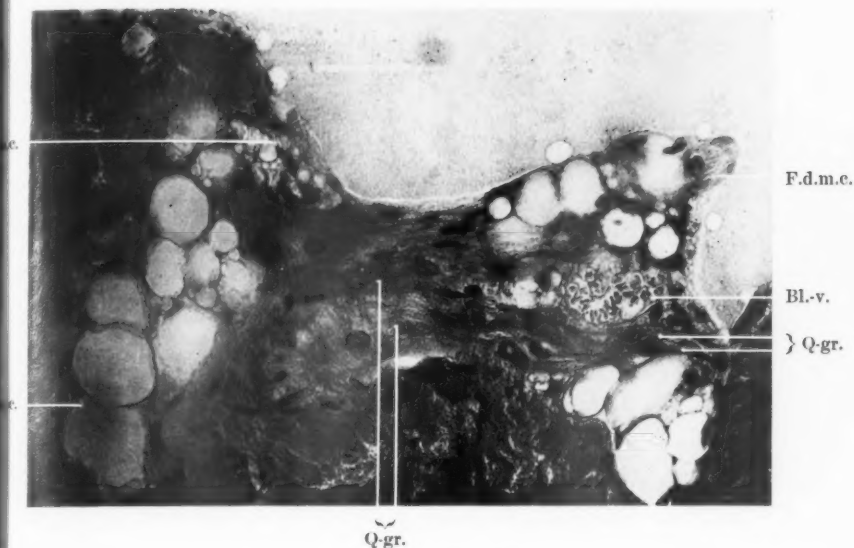
June 19.

May 28.

May 13.

April 11. 1927.

Ecg. 17. Mouse No. 16. (Group 19.)



Mouse No. 3. (Group. 4.) Fig. a.

A microphotograph of a cross-section of the middle-part of the ventriculi. The figure shows a subendocardially lying septum-part which faces the lumen of the left ventricle.

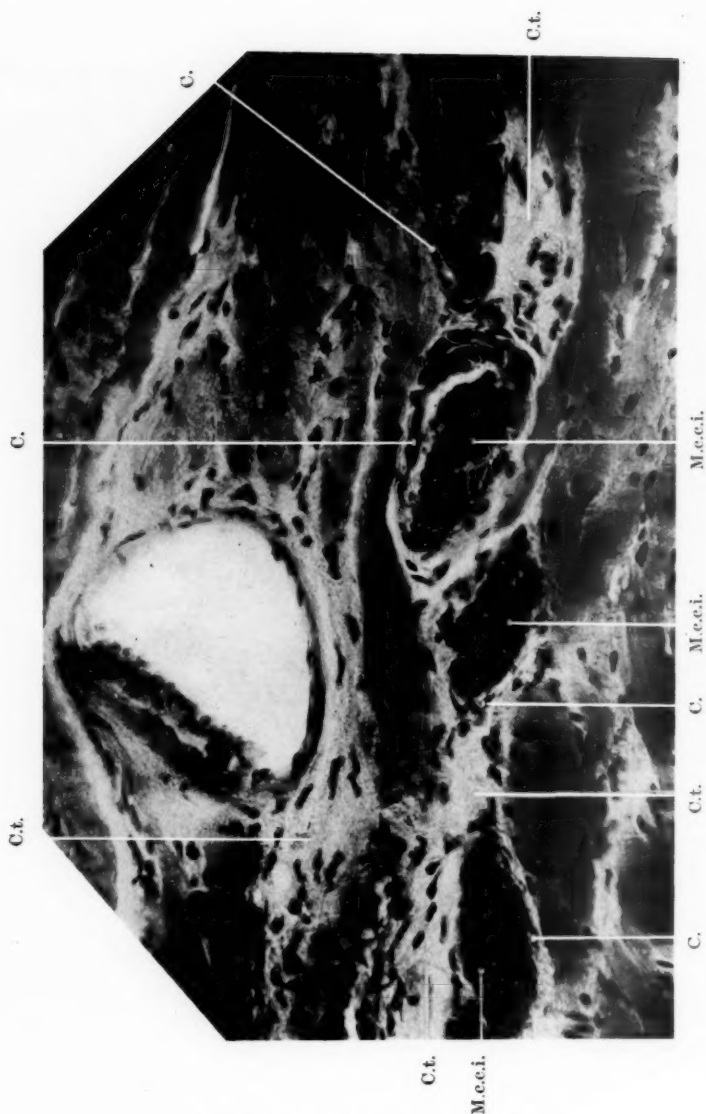
Q-gr. = Calcareous incrustation of Q-grains (sarcosomes) of the muscle-cells.

Bl.v. = blood-vessel.

F.d.m.c. = Fatty degenerating muscle-cells.

That we are here really concerned with muscle-cells which show a strong fatty degeneration is shown as plainly as any one could wish by a microscopical examination of the preparation.

Magnified = 363 : 1.



Mouse No. 3. (Group 4.) Fig. b.

A microphotograph of a cross-section of the middle-part of the ventriculi. The figure shows calcareous incrustations and transformations into connective tissue of muscle-cells. These examples of alterations are situated in the outer wall of the left ventricle.

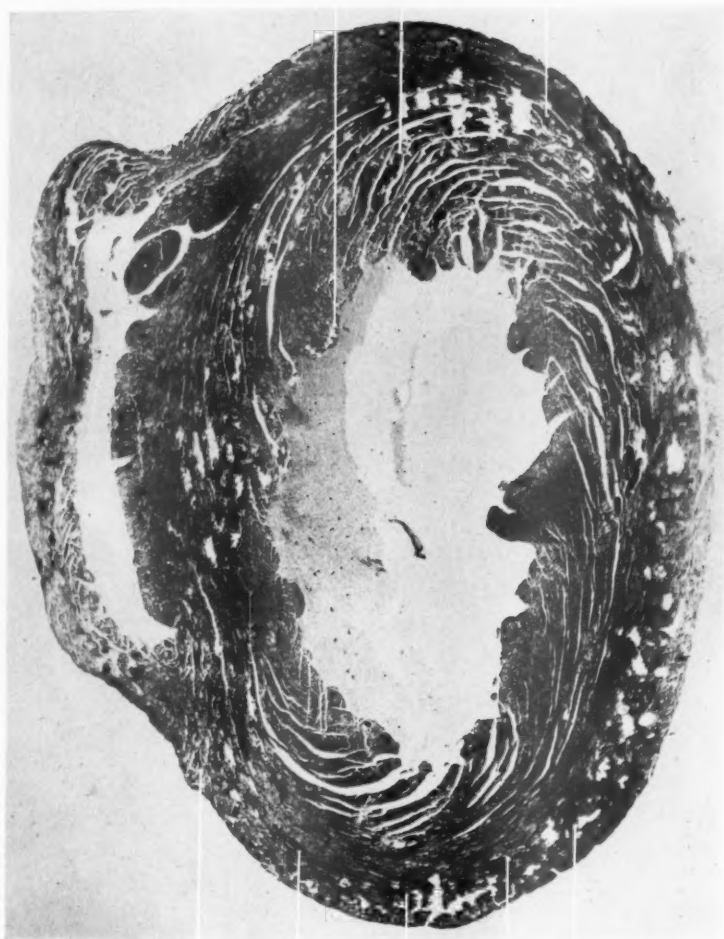
C.t. = Transformation of muscle into connective tissue.

C. = Capsule of connective tissue, surrounding muscle-cells with calcareous incrustation.

M.c.c.i. = Muscle-cells with calcareous incrustation.

Magnified = 347 : 1.

The outer wall of the right ventricle.



The outer wall of the left ventricle.

M.c.c.i. M.c.c.i. M.c.c.i. M.c.c.i. M.c.c.i.

Mouse No. 4. (Group 5.) Fig. a.

A microphotograph of a cross-section of the heart-ventricles. All the dark areas show groups of muscle-cells with calcareous incrustation.

M.c.c.i. = Muscle-cells with calcareous incrustation.

F.d.m.c. = Muscle-cells placed subendocardially and showing fatty degeneration.

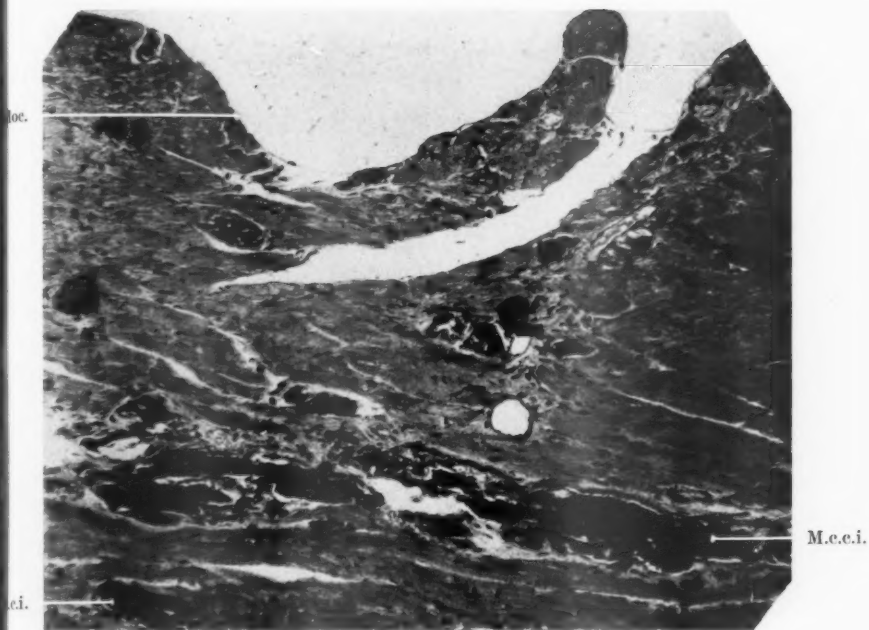
Magnified = 24 : 1.



Mouse No. 4. (Group 5.) Fig. b.

A microphotograph of the walls of heart-ventriculi.

- M.c.c.i. = Sets of muscle-cells with calcareous incrustations.
- F.d.m.c. = Subendocardially lying muscle-cells with fatty degeneration.
- O.w.l.v. = A part of the outer wall of the left ventricle.
- S.v. = Septum ventriculorum.
- O.w.r.v. = A part of the outer wall of the right ventricle.
- Magnified = 96:1.



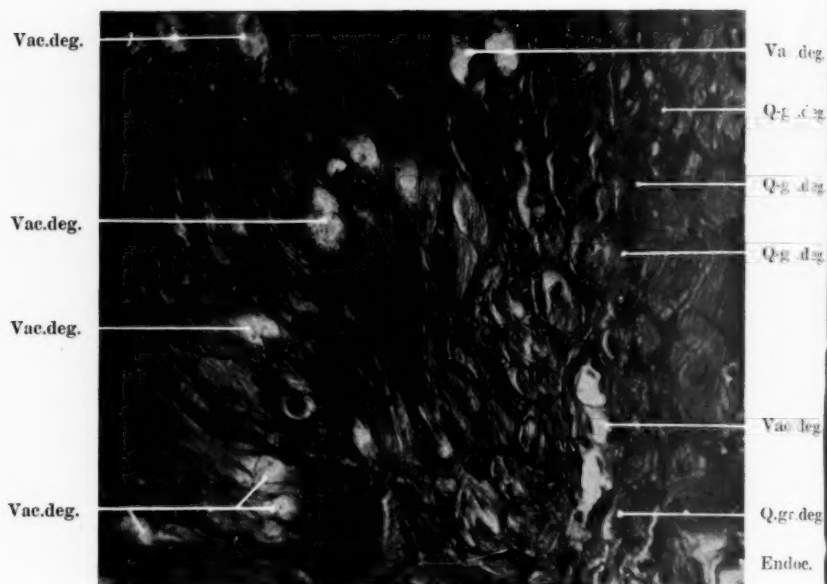
Mouse No. 4. (Group 5.) Fig. c.

A microphotograph of the outer wall of the left ventricle. Calcareous incrustation of groups of muscle-cells appear as well as transformations of such cells into connective tissue.

Endoc. = Endocardium.

M.c.c.i. = Groups of muscle-cells with calcareous incrustations.

Magnified = 112 : 1.



Mouse No. 5. (Group 7.) Fig. a.

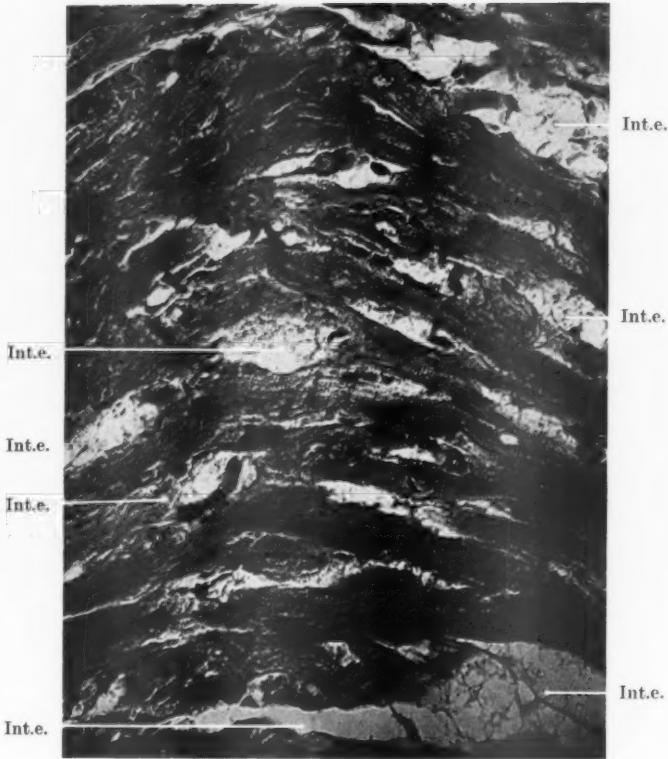
A microphotograph of a section of septum ventriculorum. The figure shows vacuolous degeneration and Q-grains-degeneration of muscle-cells.

Vac.deg. = vacuolous degeneration.

Q-gr.deg. = Q-grains (sarcosome) degeneration.

Endoe. = Endocardium.

Magnified = 275 : 1.



Mouse No. 6. (Group 8.) Fig. a.

A microphotograph of a part of a cross-section of the ventricular wall. Here one sees several examples of intercellular edema including one or more degenerated muscle-cells.

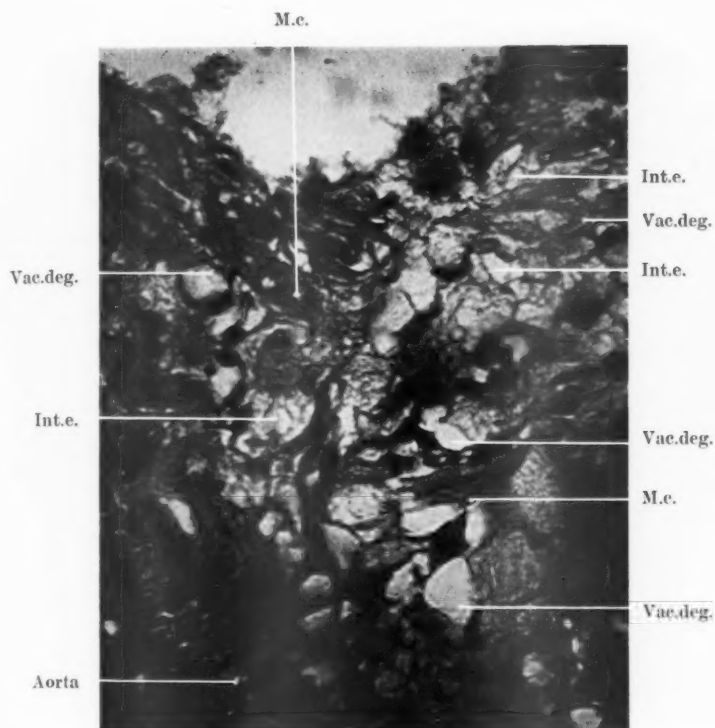
Int. e. = Intercellular edema.
Magnified = 350 : 1.



Mouse No. 6. (Group 8.) Fig. *b*.

A microphotograph giving examples of intercellular edema in the heart-muscle.

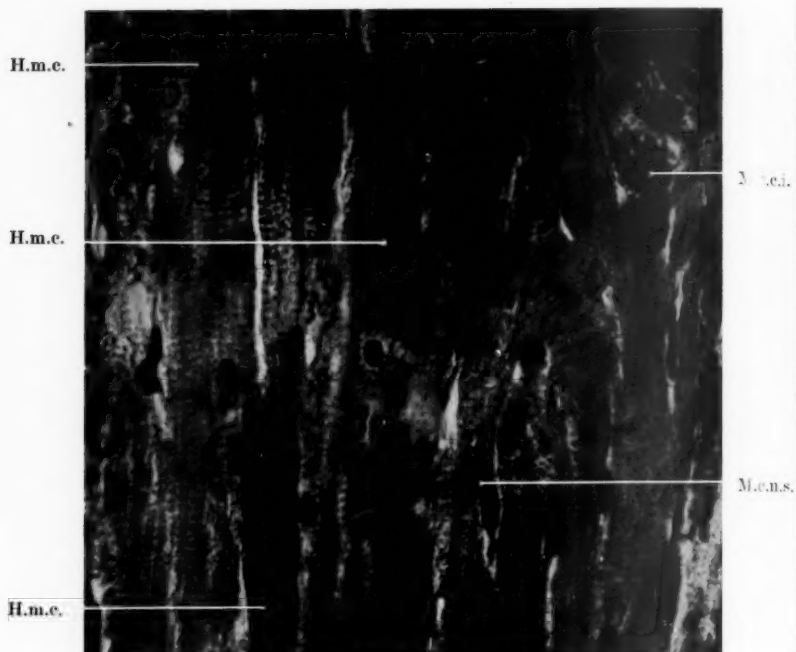
Int.e. = Intercellular edema including several degenerated muscle-cells.
Magnified = 350 : 1.



Mouse No. 6. (Group 8.) Fig. c.

A microphotograph of the upper part of the ventricular wall. Here one sees an area with numerous examples of vacuolous degeneration of muscle-cells as well as intercellular edema.

Aorta = aorta.
 Int.e. = Intercellular edema.
 Vac.deg. = Vacuolous degeneration in muscle-cells.
 M.e. = Muscle-cell.
 Magnified = 350 : 1.



Mouse No. 7. (Group 8.) Fig. a.

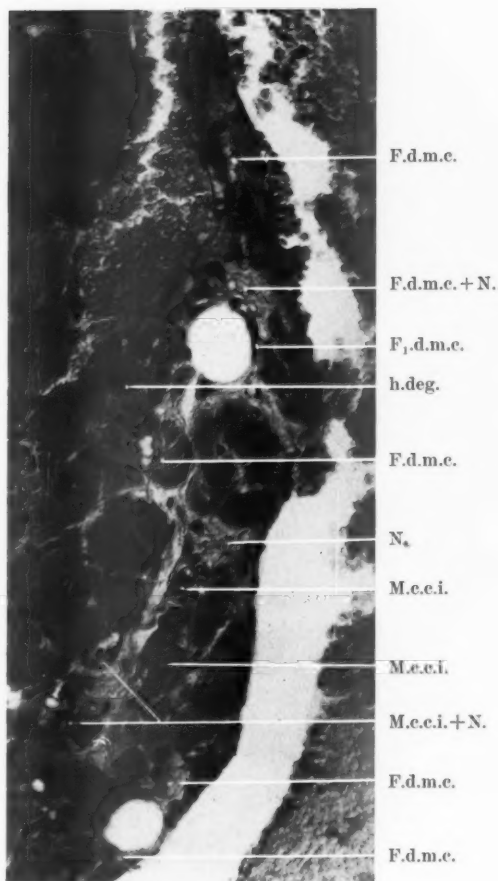
A microphotograph of a section of the heart-muscle, showing hypertrophied muscle-cells etc.

M.c.c.i. = Muscle-cells with calcareous incrustations.

M.c.n.s. = Muscle-cells of normal size.

H.m.c. = Hypertrophied muscle-cell.

Magnified = ca 450 : 1.



Mouse No. 7. (Group 8.) Fig. b.

A microphotograph of a cross-section from an inner-part of the outer wall of the left ventricle. The figure shows different forms of alteration in subendocardially lying muscle-cells.

F.d.m.e. = Muscle-cell with fatty degeneration.

F₁.d.m.e. = Muscle-cell with almost complete fatty degeneration.

h.deg. = Muscle-cell with hyalinoid degeneration.

N. = Necrosis in muscle-cell.

M.c.c.i. = Muscle-cell with calcareous incrustation.

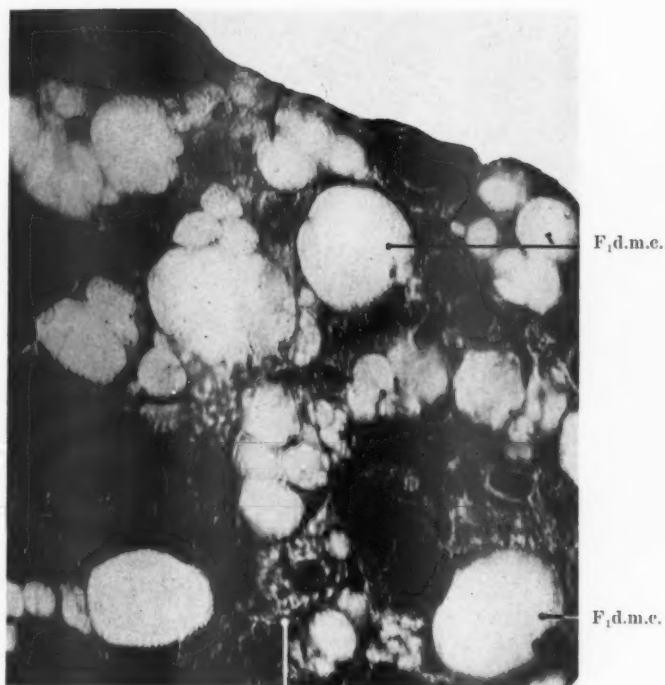
Magnified = 350 : 1.



Mouse No. 8. (Group 9.) Fig. a.

A microphotograph of a part of a cross-section through the heart-ventriculi of a mouse. The figure gives an idea of the localisation of the muscle-cells which show fatty degeneration in this part of the heart.

S.v. = Septum ventriculorum.
 O.w.r.v. = Outer wall of the right ventricle.
 O.w.l.v. = Outer wall of the left ventricle.
 F.d.m.c. = Fatty degeneration in muscle cells.
 Magnified = 45:1.



F.d.m.c.
 Mouse No. 8. (Group 9.) Fig. b.

A] microphotograph of the areas *a* in fig. *a* by greater enlargement. The figure shows the alterations in some of the muscle-cells.

F₁d.m.c. = Complete fatty degeneration of a muscle-cell.

F.d.m.c. = Fatty degenerating muscle-cell.

Magnified = 620 : 1.



Mouse No. 9. (Group 9.) Fig. a.

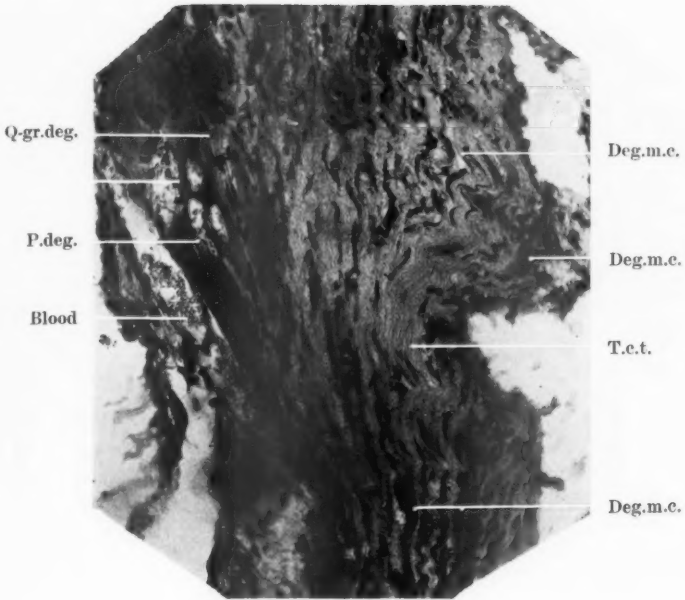
A microphotograph of a part of a cross-section through the left heart-ventricle of a mouse.

M.c.c.i. = Muscle-cells with calcareous incrustation.

O.w.l.v. = Outer wall of the left heart-ventricle.

N. = A group of necrotic muscle-cells in the outer wall of the left ventricle.

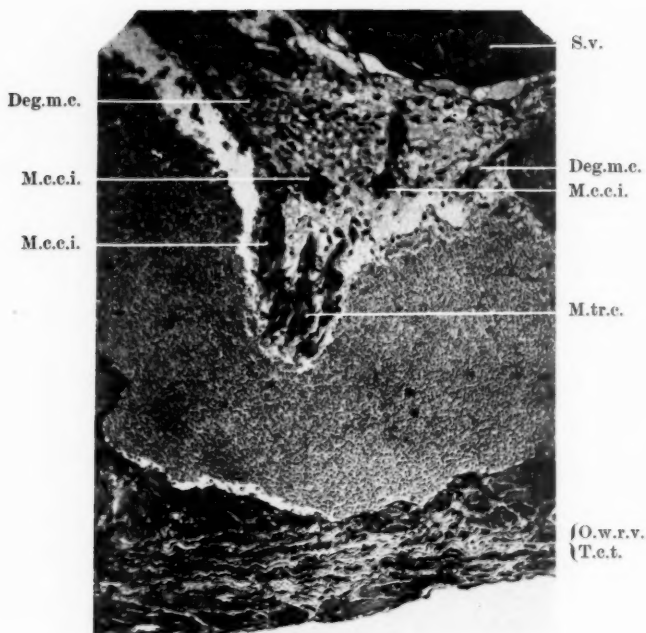
Magnified = 119 : 1.



Mouse No. 10. (Group 10.) Fig. a.

A microphotograph of a part of a cross section through the left ventricle, in parts showing a complete transformation of the outer wall into connective tissue.

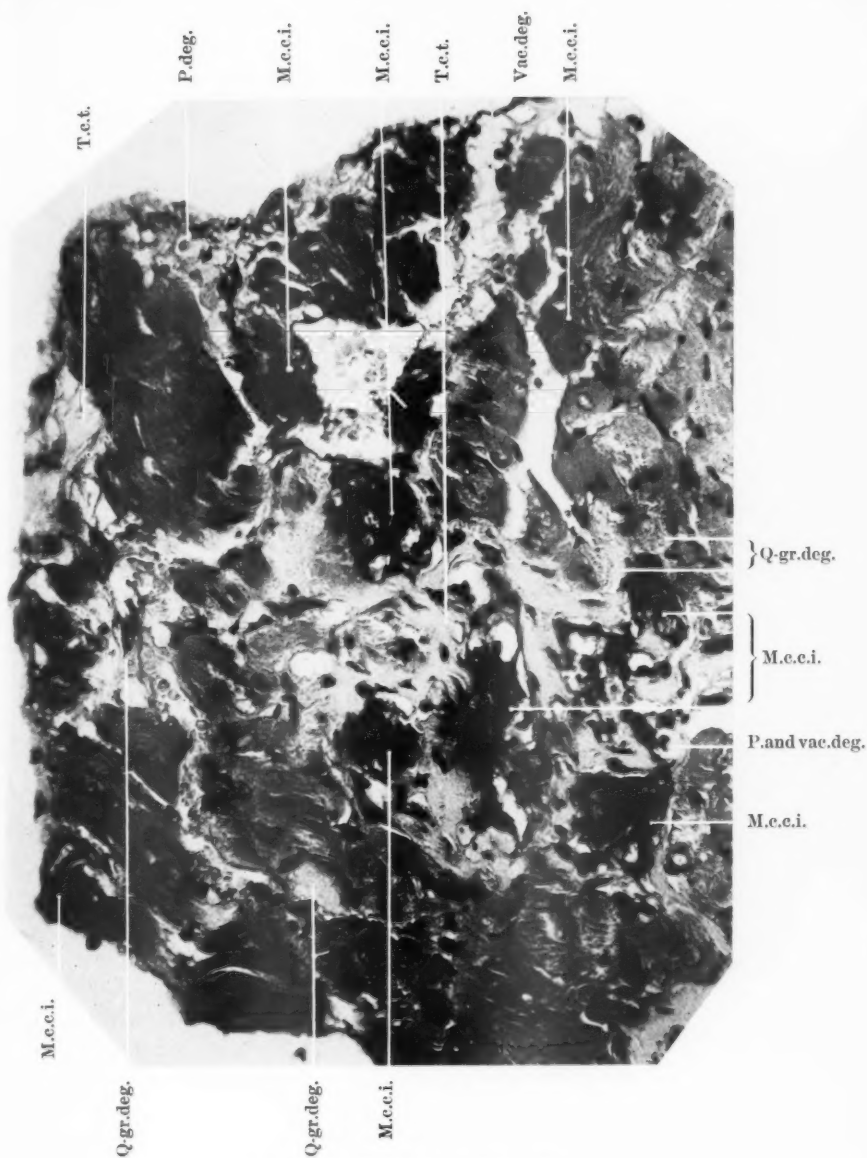
Deg.m.c. = Degenerated muscle-cells.
 T.c.t. = Transformation into connective tissue.
 Blood = Blood in an intact blood-vessel.
 P.deg. = Pigment degeneration in muscle-cells.
 Q-gr.deg. = Q-grains degeneration.
 Magnified = 230 : 1



Mouse No. 10. (Group 10.) Fig. *b*.

A microphotograph of parts of a cross-section through the right heart-ventricle.

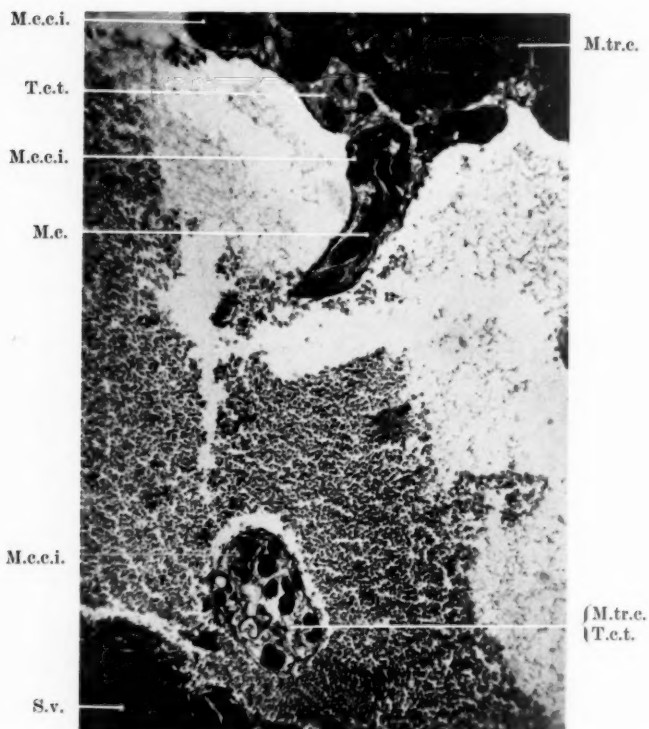
- S.v. = Septum ventriculorum.
 Deg.m.c. = Degenerated muscle-cells.
 M.c.c.i. = Muscle-cells with calareous incrustations.
 M.tr.c. = Musculus transversus cordis.
 O.w.r.v. = Outer wall of the right ventricle.
 T.c.t. = Transformation of muscle-cells into connective tissue.
 Magnified = 110:1.



Mouse No. 10. (Group 10.) Fig. c.

A microphotograph of a cross-section from a m. transv. cordis of the left ventricle.

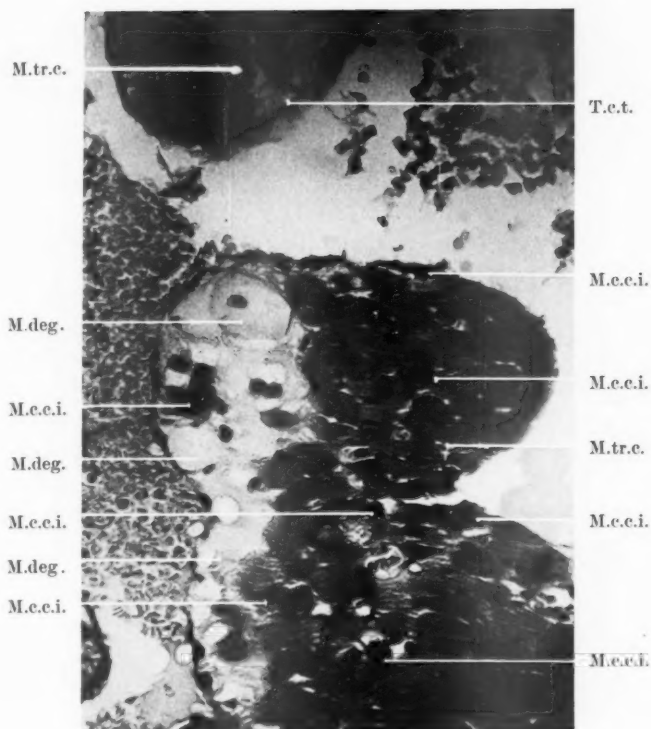
- T.c.t. = Transformation of muscle-cells into connective tissue.
P.deg. = Pigment degenerating muscle-cells.
M.c.c.i. = Muscle-cells with calcareous incrustations.
Vac.deg. = Vacuolous degeneration in muscle-cells.
Q-gr.deg. = Q-grains degeneration in muscle-cells.
P.and vac.deg. = A combined pigment and vacuolous degeneration of muscle-cells.
Magnified = 390 : 1.



Mouse No. 10 (Group 10.) Fig. d.

A microphotograph of a cross-section through parts of the left ventricle, from the outer-wall of which a m. transv. cordis (m.tr.e.) runs through the lumen and connects with the septum.

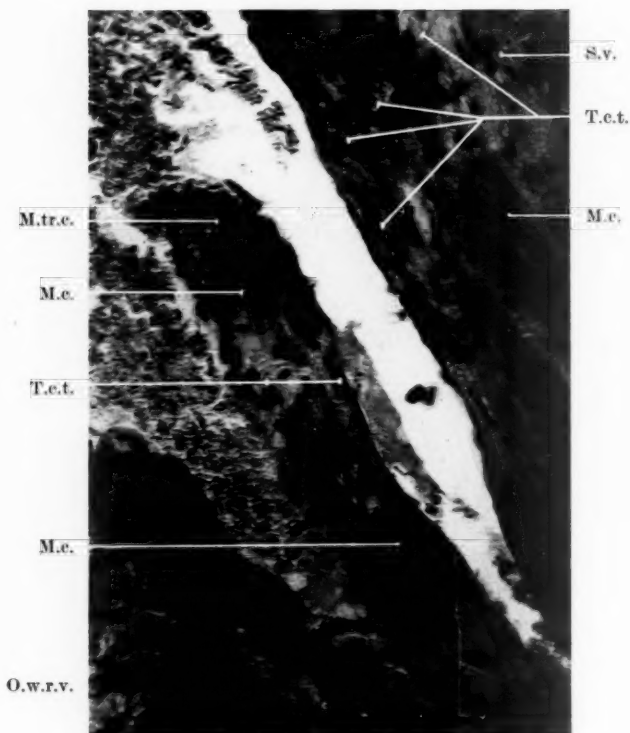
- M.tr.e. = Musculus transversus cordis.
 T.e.t. = Transformation of muscle-cells into connective tissue.
 S.v. = Septum ventriculorum.
 M.e.c.i. = Muscle-cells with calcareous incrustation.
 M.e. = Muscle-cell.
 Magnified = 140 : 1.



Mouse No. 10. (Group 10.) Fig. *e*.

A microphotograph of a part of a cross-section of the left heart-ventricle. *M. transv. cordis*, going through the lumen of the ventricle, are shown in the figure.

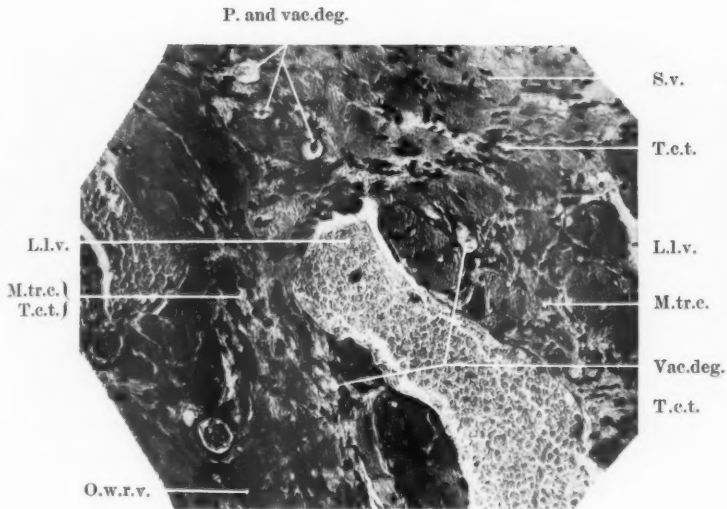
- T.e.t.* = Transformation of muscle-cells into connective tissue.
M.c.e.i. = Muscle-cells with calcareous incrustation.
M.tr.c. = *Musculus transversus cordis*.
M.deg. = Mucous degeneration of muscle-cells.
 Magnified = 325 : 1.



Mouse No. 10. (Group 10.) Fig. *f*.

A microphotograph of a part of a cross-section through the right ventricle.

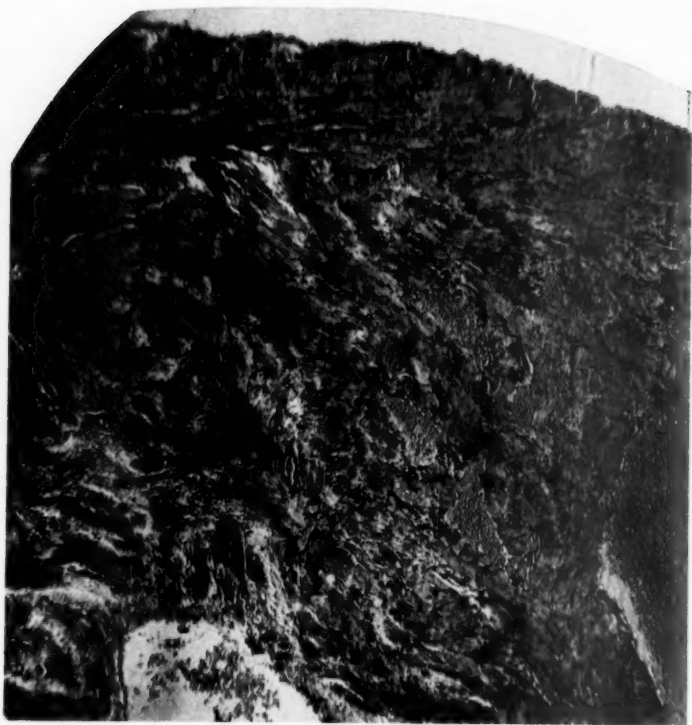
- S.v. = Septum ventriculorum.
 T.e.t. = Transformation of muscle-cells into connective tissue.
 M.e. = Muscle-cell.
 O.w.r.v. = Outer wall of the right ventricle.
 M.tr.e. = Musculus transversus cordis.
 Magnified = 322 : 1.



Mouse No. 10. (Group 10.) Fig. *g*.

A microphotograph of a part of a cross-section through the right ventricle, showing transformation into connective tissue in two m. transv. cordis.

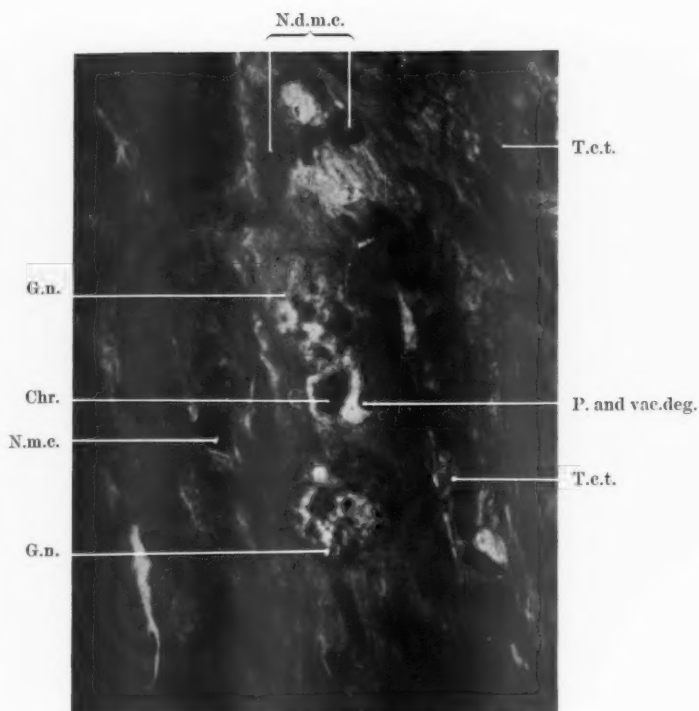
- S.v. = Septum ventriculorum.
 T.c.t. = Transformation of muscle-cells into connective tissue.
 L.l.v. = Lumen of the left ventricle.
 M.tr.c. = Musculus transversus cordis.
 Vac.deg. = Vacuolous degeneration in muscle-cells.
 O.w.r.v. = Outer wall of the right ventricle.
 P. and vac.deg. = Combined pigment and vacuolous degeneration of muscle-cells.
 Magnified = 210 : 1.



Mouse No. 10. (Group 10.) Fig. *h*

A microphotograph of a tangential-section of the outer wall of the right heart-atrium.

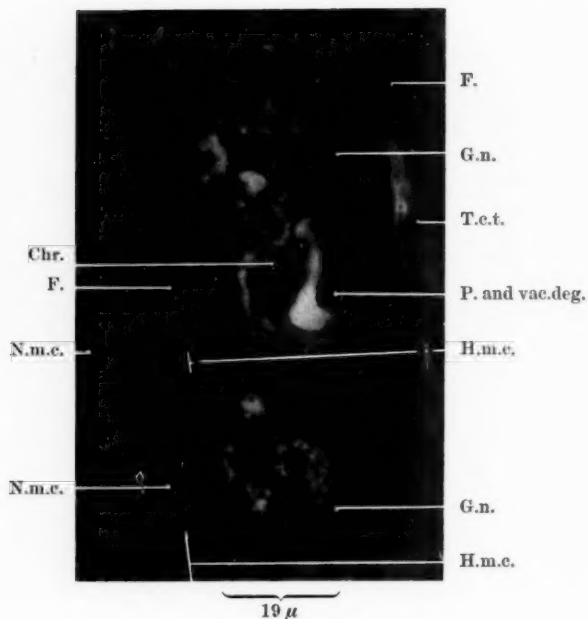
Magnified = 62 : 1.



Mouse No. 10. (Group 10.) Fig. *i*.

A microphotograph of a section from the heart-muscle, affording examples of hypertrophied muscle-cells *i. a.*

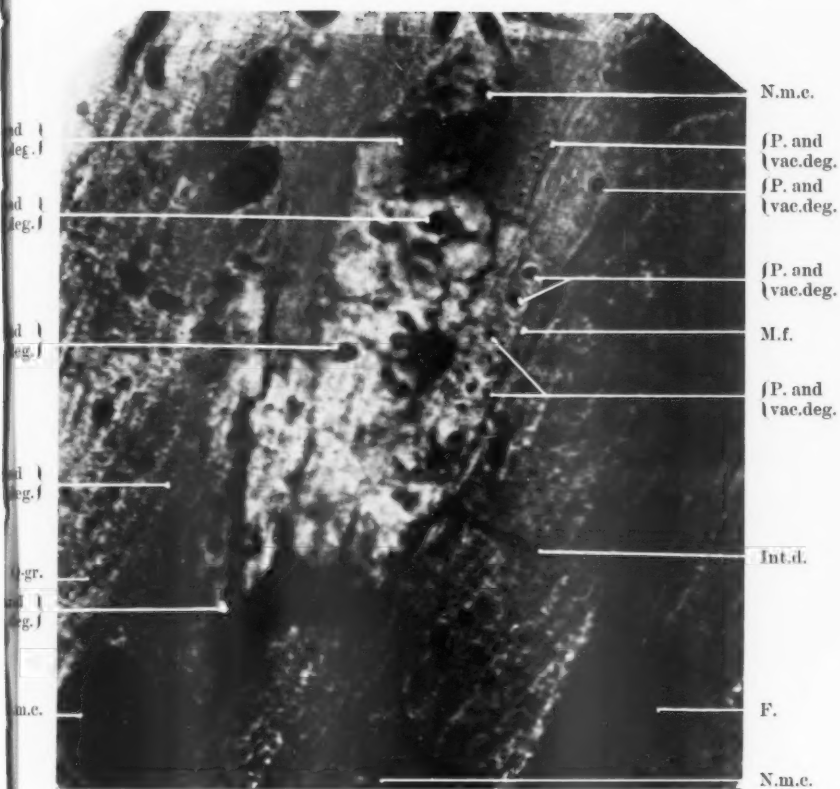
- T.e.t. = Transformation of muscle into connective tissue.
 P. and vac.deg. = Muscle-cell showing a combined pigment and vacuolous degeneration.
 G.n. = Gigantic nuclei of this hypertrophied muscle-cell.
 N.m.c. = A somewhat pyenotic nucleus of a muscle-cell.
 Chr. = Chromatin-emigration from a nucleus of a muscle-cell.
 Magnified = 911 : 1.



Mouse No. 10. (Group 10.) Fig. *j*.

A microphotograph of a section from the heart-muscle, affording an example of hyper-trophied muscle-cell. The figure is an enlargement of the middle part of fig. *i*.

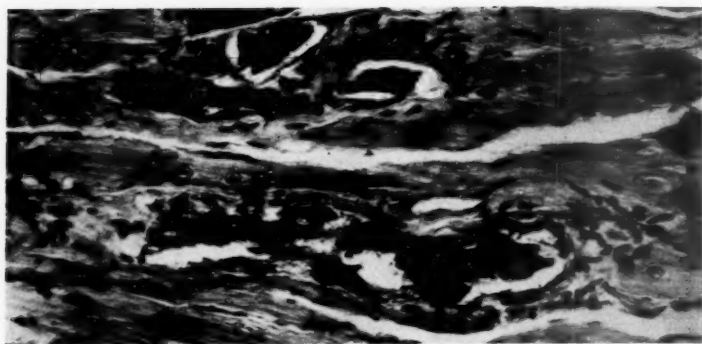
- | | |
|-----------------|---|
| F. | = Fibrocyt. |
| G.n. | = Gigantic nucleus of a muscle-cell. |
| T.c.t. | = Transformation of muscle-cells into connective tissue. |
| P. and vac.deg. | = Combined pigment and vacuolous degeneration of a muscle-cell. |
| H.m.c. | = Hypertrophied muscle-cell. |
| N.m.c. | = Nucleus of a muscle-cell. |
| Chr. | = Chromatin-emigration. |
| Magnified | = 1418 : 1. |



Mouse of group 10. Fig. 1.

A microphotograph of a part of a cross-section through the heart-muscle.

- N.m.e. = Nucleus of a muscle-cell.
 P. and vac.deg. = Combined pigment and vacuolous degeneration of muscle-cells. The pigment-grains are increased Q-grains.
 M.f. = Myofibrils.
 Int.d. = Intercalated disks of the heart-muscle.
 F. = Fibrocyt.
 Q.gr. = Q-grains (sarcosome) of muscle-cells.
 Magnified = 1684 : 1.

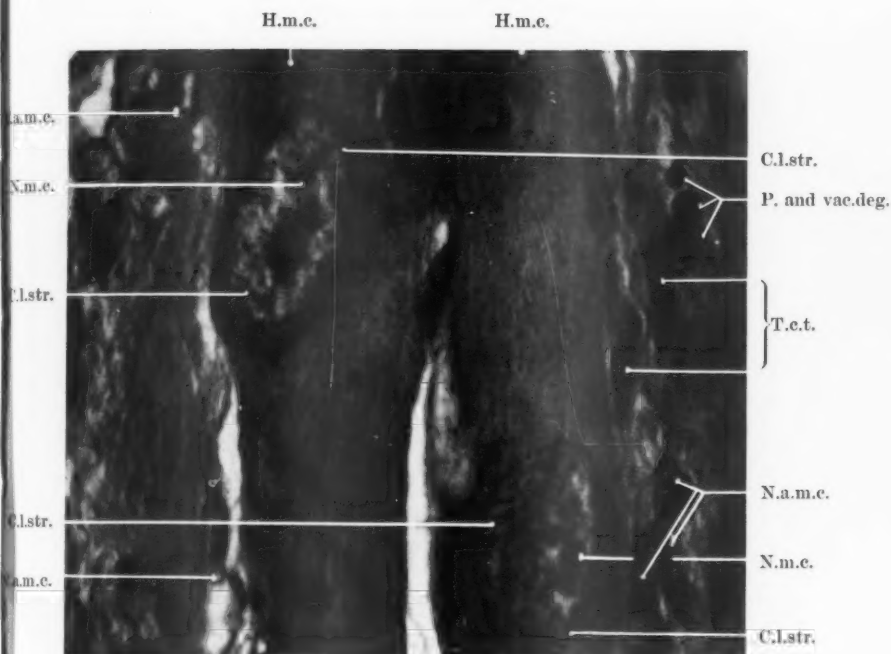


Mouse of Group 10. Fig. *m*.

A microphotograph of a part of a section through the heart-muscle.

The figure affords examples of calcareous incrustations of groups of muscle-cells. The incrustations are surrounded with capsules of connective tissue.

Magnified = 325 : 1.



Mouse of group 14. Fig. k.

A microphotograph of a part of a section through the heart-muscle.
(White mouse — no marke. — Group 14.)

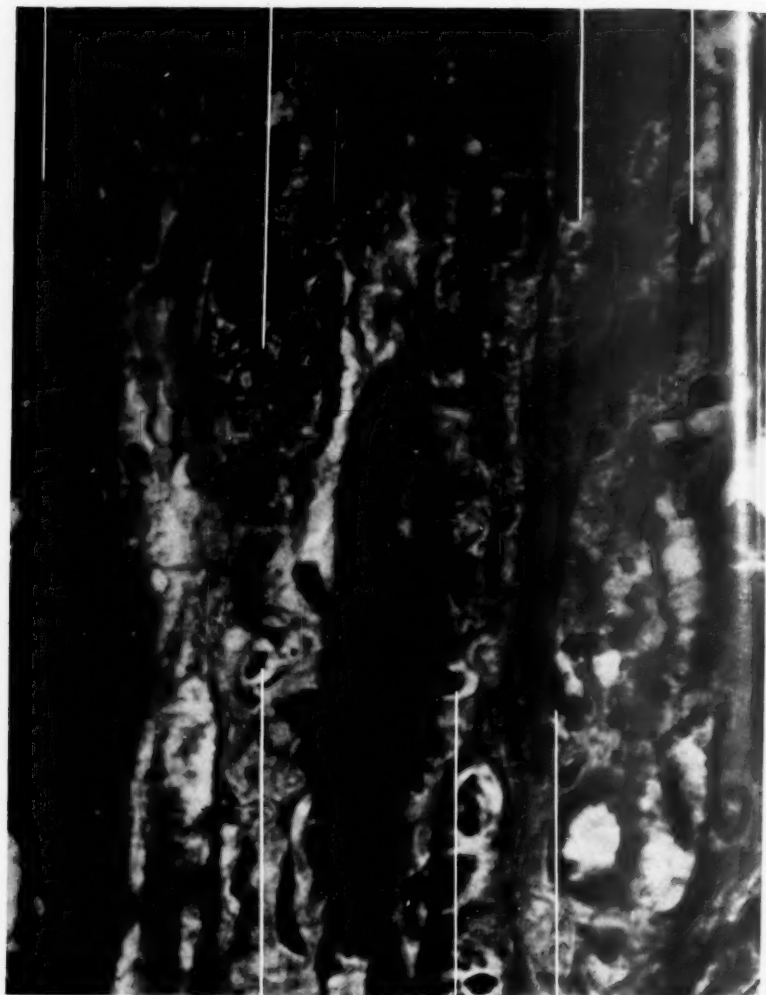
- C.l.str. = A curve-lined structure of the nucleus of a muscle-cell.
P. and vac.deg. = Combined pigment and vacuolous degeneration of a muscle-cell.
T.c.t. = Transformation of muscle-cells into connective tissue.
N.a.m.c. = Nucleus of an atrophied muscle-cell.
N.m.c. = Nucleus of a hypertrophied muscle-cell,
H.m.c. = Hypertrophied muscle-cell.
Magnified = 1500 : 1.

P.deg.

P.deg.

P.deg.

P.deg.



P.deg.

P.deg.

P.deg.

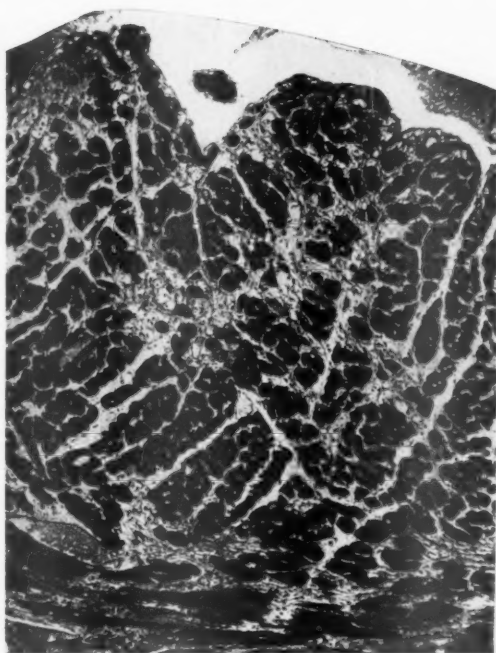
Mouse No. 14. (Group 18.) Fig. a.

A microphotograph of an area of a cross-section through the interventricular septum.

The figure shows examples of transformations of muscle into connective tissue, as well as many examples of muscle-cells undergoing pigment degeneration.

P.deg. = Here one sees many examples of yellow coloured pigment grains lying within vacuoles. Only parts of three relatively intact muscle-cells are seen in the microphotograph.

Magnified = 1060 : 1.

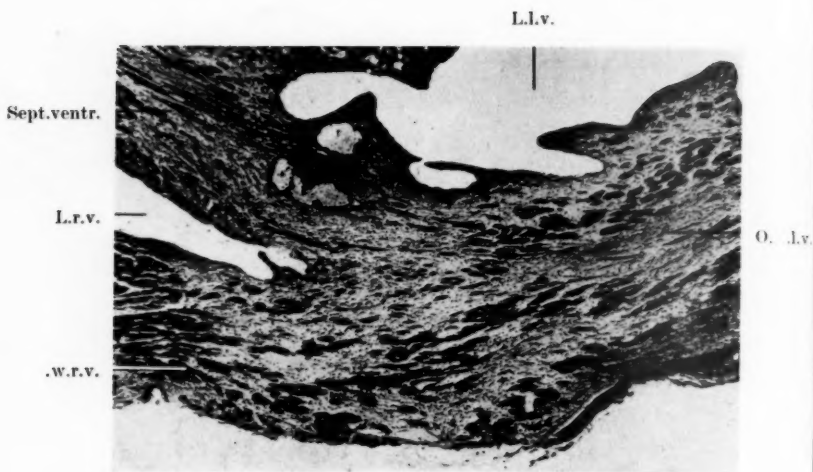


Mouse No. 16. (Group 19.) Fig. a.

A microphotograph of a part of the outer wall of the left ventricle.

The figure shows a part of the myocardium lying close to the endocardium. Transformation of muscle into connective tissue (fibrous induration) as well as intercellular edema appear here very clearly.

Magnified = 98 : 1.



Mouse No. 16. (Group 19.) Fig. *b*.

A microphotograph of a part of a cross-section through the middle of the heart-ventricles.

The microphotograph shows a very far advanced transformation of muscle into connective tissue. Here it also deals with a real increasing of the connective tissue as well as edema.

Sept.ventr. = Interventricular septum.
 L.r.v. = Lumen of the right ventricle.
 L.l.v. = Lumen of the left ventricle.
 O.w.r.v. = Outer wall of the right ventricle.
 O.w.l.v. = Outer wall of the left ventricle.
 Magnified = 44 : 1.

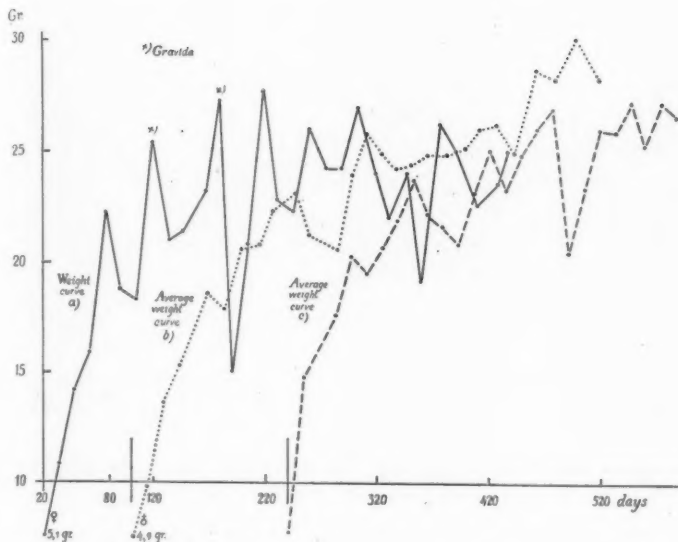


Diagram II. Curves showing the post-natal growth in weight of the animals of groups 3 and 4.

Concerning the basal diet as well as the dosing with cod. liver oil see the table 1.

The curve *a* shows the post-natal growth in weight of the mouse "not marked" of group 4. The animals of this group were born on the 15th of December 1925.

The curve *b* shows the average value of the post-natal growth in weight of the other animals of group 4.

The curve *c* shows the average value of the post-natal growth in weight of the mice belonging to group 3. The animals of this group were born on the 20th of September 1925.

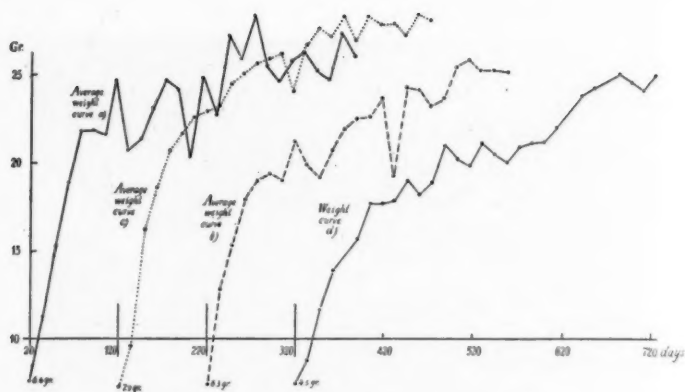


Diagram III. Curves showing the post-natal growth in weight of the animals of groups 5—8.

Concerning the basal diet as well as the dosing with cod liver oil see the table 1.

The average weight curve *a* shows the average values of the post-natal growth of the mice of group 5. These mice were born on the 30th of October 1925.

The average weight curve *b* shows the average values of the post-natal growth of the mice of group 7. These animals were born on the 30th of October 1925.

The average weight curve *c* shows the average values of the post-natal growth of the mice of group 6. These animals were born on the 24th of November 1925.

The weight curve *d* shows the post-natal growth of mouse no. 6 (not marked) of group 8. The animal was born on the 27th of December 1925.

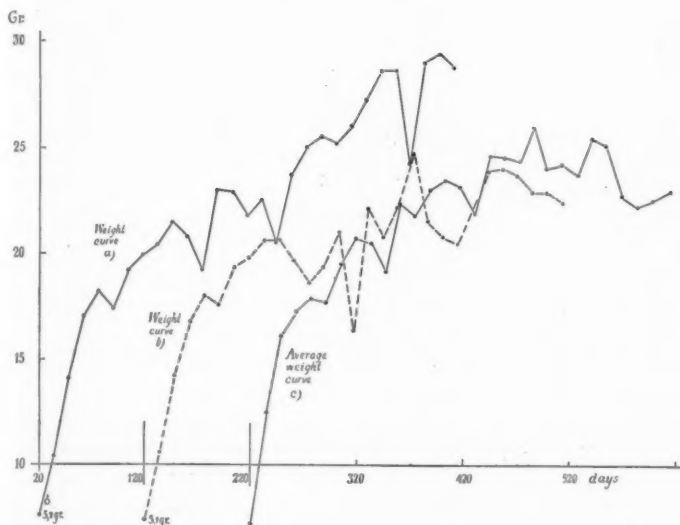


Diagram IV. Curves showing the post-natal growth in weight of the animals of groups 8 and 9.

Concerning the basal diet as well as the dosing with cod liver oil see the table 1.

The weight curve *a* shows the post-natal growth of the mouse 7 (left ear cut) ♂ of the group 8. The animal was born Dec. 27, 1925.

The weight curve *b* shows the average value of the post-natal growth of two other animals of group 8.

The average weight curve *c* shows the average value of the post-natal growth of the animals of group 9. These animals were born on the 25th of January 1926.

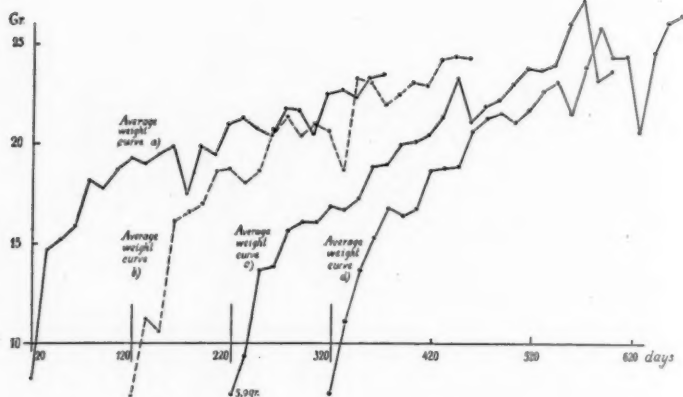


Diagram V. Curves showing the post-natal growth in weight of the animals of groups 10, 13, 15 and 17.

Concerning the basal diet as well as the dosing with cod-liver oil see table 1.

The weight curve *a* shows the average value of the post-natal growth of the mice of group 10. These animals were born on the 23rd of September 1925.

The weight curve *b* shows the average value of the post-natal growth of the mice of group 13. These animals were born on the 30th of October 1925.

The weight curve *c* shows the average value of the post-natal growth of the mice of group 15. These animals were born on the 16th of March 1926.

The weight curve *d* shows the average value of the post-natal growth of the mice of group 17. These animals were born on the 7th of March 1926.

To be continued.

Jejunum duplex.¹

By

EINER BIERRING.

Although the double formation of the intestinal canal must be reckoned among the greatest rarities in Teratology, it is nevertheless a phenomenon which has repeatedly been observed and recorded. Thus IVAR BROMAN 1) is not right when he, in his textbook (1911), dismisses these rare deformities with the following scanty remarks: »Partielle Duplicität des Darmes kommt nur sehr selten, wenn überhaupt, bei einfachen Individuen vor. Bei gewissen Doppeltmonstren (mit duplicitas inferior) ist dagegen Verdopplung des Darmes eine regelmässige Erscheinung.»

The double formation of the different parts of the *large intestine* appears, like the congenital intestinal fissure, as a rule, combined with a series of other (inherited) congenital abnormalities in the development, particularly of the urogenital organs, the vertebral column and its contents. This fact has, as early as 1886, been emphasized with reference to congenital intestinal fissure, by VON RECKLINGHAUSEN 2), who, in a paper based upon a comparatively large number of cases, proved the exceedingly frequent coincidence of myelo-cystocele (respectively myelo-cysto-meningocele), ectopia vesicae and congenital intestinal fissure. That this holds true for the (otherwise much

¹ This paper has, in an abbreviated form been read before the Danish Paediatric Society November the 16th. 1927.

more rarely appearing) double intestines, is found confirmed in nearly all existing publications on this theme. Based upon this fact, it will be easily understood, that BERENBERG-GOSSELER 3) in a publication (1913) of a case of appendix duplex triumphantly states: »Soweit ich die Litteratur kenne, ist mein Fall bisher der einzige, bei dem die vordere Bauchwand ganz intact war«.

It must be added, that this apparently innocent processus vermiformis duplex was accompanied by ileo-coecal fissure, broad communication between this fissure and the bladder, as well as atresia ani et urethrae (!). On the whole, a combination of both these abnormalities (intestinal fissure and double intestine) is rather often observed, and then the communication between the ileo-coecal region and the bladder, which is characteristic for the congenital intestinal fissure, is found. Very often this is combined with atresia ani or recti (possibly of both), and not unfrequently a complete absence of large parts of the colon. When in addition to this the serious deformities of the internal and external genital organs are considered, it will be easily understood, that the vitality of these individuals is exceedingly low. They die either immediately after birth or manage to live some few days, resp. weeks, before the stenosis of the intestines or one of the above mentioned complications put an end to their lives. Quite unique in this respect is thus a case recorded by LOCKWOOD 4) concerning a double colon descendens in a man aged 57, who only at this advanced age succumbed to an intestinal stenosis (which was even due to a malign tumor). An examination of the literature on this theme, clearly demonstrates that double formations of the large intestine most frequently concern the appendix, coecum and the proximal part of the colon ascendens. Double formation of coecum and appendix has been recorded by LÄWEN 5); AHLFELD 6) has published a case of partial duplicity of the colon ascendens. (The two intestines took their origin in a highly dilated coecum, and within a short distance united in a common intestine, continuing in a single colon transversum.) In MECKEL's atlas 7) a double coecum, and

a double caecum + double colon ascendens is further illustrated. The appearance of two appendices terminating in a common caecum has been observed by BARTELS 8), H. VON BERENBERG-GOSSLEE 3) and KERMAUNER 9). A double colon transversum has, as far as I know, never been observed; on the other hand LOCKWOOD 4) reports a case of double colon descendens, and a double rectum has been recorded by HEINRICH MÜLLER 10). These few publications, to which may perhaps be added a single case collected from the vast domain of Teratology, represents mainly all that has hitherto been published on double formations of the large intestine. Consequently it will be easily understood, that such double intestines must be reckoned among the rarest phenomena.

This holds good to a still higher degree for the double formation of the *small intestine*, resp. the different subdivisions of the latter. After studying available literature, I have only succeeded in finding two records whose title touch this theme. (In this connection the extensive literature on other deformities of the small intestine such as: Diverticles, Enterocystomes, Atresia, etc. is of course of no interest.) In FÖRSTERS textbook 11) (1865) a paper by CALDER is mentioned, stated to be dealing with partial duplicity of duodenum. (This paper is not to be found in any library in this country, and must therefore be left out of consideration.) Remaining is thus only one, rather important, dissertation entitled »Jejunum duplex», published by A. FRÖHLICH 12) in Halle 1891.

This, in the real meaning of the word, unique observation, deals with a 34 year old merchant, who died from pneumonia in 1889. The patient had all his life been healthy and sound. At the autopsy an extra intestine about 70 centimeters long was found, situated between the two layers of the mesentery, in close relation to the true small intestine. Distally this accessory intestine communicated with the ileum, about 10 cm. below the transition of the jejunum into the ileum. Proximally it terminated blindly in a row of cystic dilated communicating cavities. The histological examination of this accessory intestine revealed it in a structure like the jejunum, resp. the proximal part of the ileum. Valvulae conniventes were highly developed, decreasing in

size and number towards ileum. Villi were present in normal number, and of natural appearance. Regarding the genesis of this accessory intestine, the author of course expresses himself with great caution. He discusses the possibility of the deformity being a diverticulum Meckelii, originating in the upper part of the ileum. The cystic dilated cavities were then assumed to be enterocystomes springing from the apex of the diverticle. The author does not attach any great importance to the fact, that the point of departure does not correspond with the usual for such diverticles. Further he is of the opinion, that he may leave out of consideration, the unusual position of the presumed diverticle between the two layers of the mesentery, along the concave side of the main intestine. The author admits, that it is not probable, that a diverticle of the usual dimensions developping between the layers of the mesentery, in the course of time would dilate to such an extent, that the result becomes a 70 cm. long canal of an anatomical structure, which in its main features closely resembles the normal intestine. In order to give a fairly plausible reason for the extraordinary dimensions of the diverticle, the author suggests the theoretical possibility, that the ductus omfalo-meseraicus should have inserted itself on the concave side of the intestine. Due to a highly incomplete involution, it has then been retained in its whole length in this abnormal position. Finally it is suggested, that the whole case might be a regular embryonal double formation. The author dares not take a determined position to the problem, but inclines towards the theory of a diverticle. In the first place I find the title rather misleading, since the author in his inmost heart believes that the case is a diverticle of Meckel's type, in the second place, according to the present facts, I find it highly improbable, that the described deformity should be a Meckel's diverticle. It is, as is well known, typical of these deformations that 1) They originate about 1 m. from the junction between ileum and coecum (with children of course nearer to the latter), 2) They depart from the convex side of the intestine, 3) They are free of the intestinal mesentery (it is another matter, that they occasionally have a private mesenteriolum), 4) They very seldom are more than 15 cms. long. This is the rule. It is just as well known, that these diverticles often in one or several respects differ from the typical. Thus they may depart from ileum at varying heights; they may even arise from jejunum (in this case the ductus omfalo-meseraicus inserts itself rather proximally); they may arise nearer to the mesenterial attachment, even from the concave side of the intestine (in this instance occasionally

intra-mesenterially) etc. etc; but in the present case, it must be admitted that it is necessary to violate a series of well established facts, if this 70 cm. long, intra-mesenterial intestine should be a Meckel's diverticle. To this may be added a point, in my opinion a most important one, which the author evidently has overlooked: If this intestine must be interpreted as a diverticle, it must eo ipso show the identical anatomical structure of the intestinal division from which it has taken its origin.

I may here refer to the classical description of Meckel (1812): »Ebenso ist auch die Beschaffenheit der inneren Haut genau dieselbe als in dem Teil des Darmkanals von welchem der Abhang abgeht. So fand Tabarrani die Kerkringschen Klappen darin; doch fehlen diese gewöhnlich, da sich der Anhang am Krummdarm findet.« Now the author points out, that the accessory intestine arises from the ileum, and that it, at any rate in its proximal part, is built like the jejunum. These two facts do not agree. Why should the number of plicae Kerkringii increase in the peripheric part of a diverticulum Meckelii? We may surely drop the thought of a Meckel's diverticle, and like the author, reasoning it is true on other lines, consider the case as a jejunum duplex, viz. a double deformity, which has not the slightest connection with the involution of ductus omfalo-meseraicus.

Having thus accounted for the existing literature, I am pleased to be able to add to this undeniably restricted casuistry, a case which I have recently had the opportunity of examining post mortem at Queen Louises Children's Hospital.

The clinical notes on this case are somewhat incomplete, owing to the fact, that the mother of the child suffered from a depressio mentis, and therefore was rather incommunicative.

May the 18th. 1927 a boy, nine months old, was admitted to Queen Louises Children's Hospital J. G. born 15th. of July 1926. Diagnosis: Morbus cordis, dyspepsia. The child was number three of three. The two sisters died, one immediately after birth, the other (from pneumonia) at the age of 14 months. The child was born in due time by nature, weight at birth 3125 gr. 6 months a suckling, then nourished with butter-milk soup, semoline, spinach and mashed potatoes.

Immediately after birth a remarkably accelerated respiration accompanied by cyanosis was observed. These symptoms were

especially accentuated upon exertion (coughing and crying) and after meals. In addition to this it was subject to explosive coughing, making the parents apprehensive of whooping cough. An objective examination of the child some 3 weeks after birth (undertaken by C. FRIDERICHSEN Dr. med. to whom I am much indebted for several important particulars as to the symptomatology of this case) yielded the following results: Resp. 88, Pulse 140 Steth. cordis: 0 Steth. Pulm: Slight dullness about the right spina scapulae. Abdomen somewhat enlarged. Penis remarkably large and continually erected, even after evacuation of the bladder. Diagnosis: Obs. Morbus cordis cong., Atelectasis, Tumor mediastiani (?) Priapismus.

The above mentioned serious symptoms gradually disappeared, and at 4 months the child had gained its normal weight, cyanosis, dyspnoe and cough being completely absent. Until the day before admission to hospital, no symptoms from the organs of respiration or circulation were observed.

Undoubtedly the child during these 9 months suffered repeatedly from Melæna. At first these bleedings were ascribed to the fact, that the mother suffered from fissures of the nipples, but Melæna persisted even after these fissures were healed. There was no vomiting or other gastric symptoms. As a rule the child was rather constipated, alternating with periods of thin stools, but real symptoms of intestinal stenosis never occurred.

On the day before admission to hospital, the child fell suddenly ill, with distinct symptoms of incompensation; during the night its condition grew worse, and the next day, when admitted to hospital, the child was doubtless moribund.

Objective examination: Temp. 41° C. Pulse 140. Waxpale complexion with slight cyanosis of the lips. Marked dyspnoe. Steth. cordis: Action regular. To be heard over the entire præcordium, a soft systolic murmur. Steth. pulm.: 0.

In spite of energetic stimulation (ol. camphor., Digitalis etc.) the child died within 4 hours. No vomitings, no stools.

The doctor in charge had a rather well founded presumption, that a very severe morbus cordis was at hand, as the entire picture of the case was dominated by the fairly distinct symptoms of incompensation, and steth. of the heart pointed in the same direction. It was not discovered, that the child, when admitted, further was presumably suffering from a volvulus, intestinal perforation and peritonitis. This was due partly to the above mentioned conditions, directing attention especially to the thoracic organs, and partly to the short time of observation.

I may add, that according to the parents no deformities of any kind had been observed in the family.

According to the express wish of the family, the autopsy was carried out in the most lenient way. An incision was

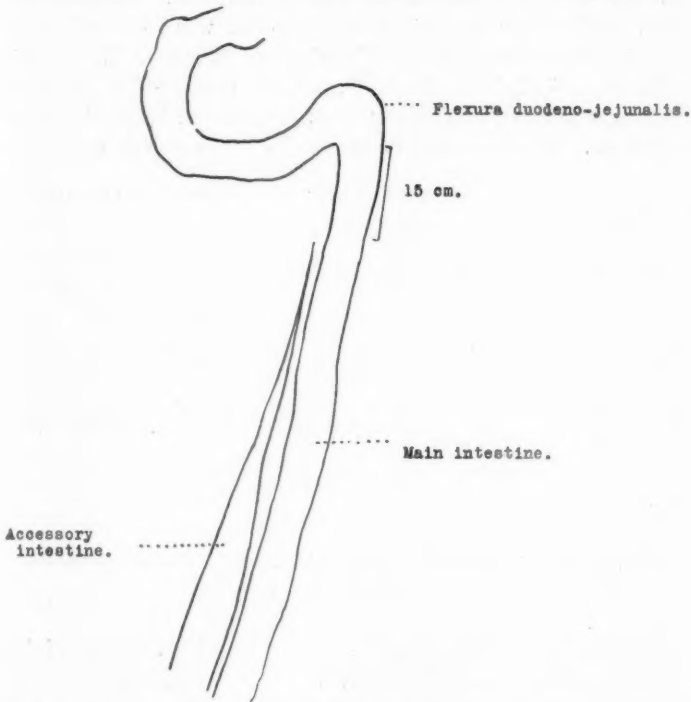


Fig. 1. Shows the string-like beginning of the accessory intestine, abt. 15 cm. from flexura-duodeno-jejunalis. Schematic diagram.

made in the median line, from processus xiphoideus to the symphysis, and the thoracic organs removed from abdomen, after loosening diaphragma from sternum, costae and columna. In cav. peritoneaei faeculent exsudate, and large purulent membranes on all the intestines were found. About 70 cms. from the ileo-coecal junction, a volvulus of the small intestine was

found, most likely caused by a turning of the mesentery of the distal part of the ileum. The mesentery was twisted $1\frac{1}{2}$ times about its own longitudinal axis. The intestine above the volvulus was highly distended, showing a distinct contrast to the collapsed intestine below the volvulus. An intestinal coil, which was a part of the volvulus, was found adherent to the abdominal wall in the right fossa iliaca. When this adherence had been loosened, a large smooth-edged perforation was without difficulty found, surrounded by an intensive red halo. The perforation, as was to be expected, was at the

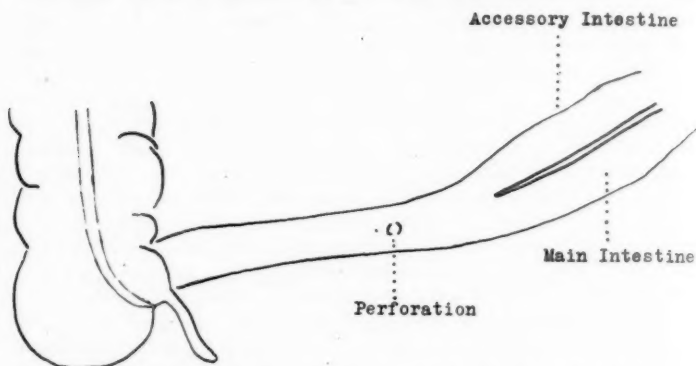


Fig. 2. Sketch illustrating the junction of the two intestines into a common ileum.

transition of the dilated and collapsed intestine. On examining the rest of the small intestine, I found the following remarkable conditions: Nearly two metres of the small intestine, viz. hardly $\frac{2}{3}$ of this intestinal division, was duplicated. In addition to the normal intestine (the main intestine) lying ex-centrally in the mesentery, proximally forming a direct continuation of the duodenum, was found an accessory intestine, of nearly similar dimensions, situated between the two layers of the mesentery just on the inside of the real small intestine. The accessory intestine originated proximally about 15 cms. from flexura duodeno-jejunalis, as

a thin solid cord, situated between the two layers of the mesentery a couple of centimetres from the main intestine (Fig. 1). This cord increased fairly quickly in diameter, was canalized, and gained in the course of some few centimetres the same lumen as the main intestine against which it, as mentioned, for the rest of its length lay in close contact. Thus the greater part of the small intestine was found to consist of two completely isolated small intestines of equal size with a common mesentery (Fig. 3).

Distally the two intestines united with a wide communication to a common intestinal coil about 100 cms. from coecum (Fig. 2). Perforation and volvulus were found on the common intestine, i. e.: The double intestinal formation was not included in this process. In the distal part of the accessory intestine faeculent contents were found. While the main intestine showed

a distinct greenish colour the accessory intestine, in its whole length, did not disclose any signs of decay. Finally a diverticle, of size and length of a forefinger, was found, taking its origin from the main intestine, at a fair distance from the beginning of the common ileum coil.

The abdominal wall was completely intact. The intestinal tube and the urogenital organs were completely separated. The large intestine normal in its whole extent. No atresia of anus or rectum. Genitalia ext. and int. natural.

After removal of the diaphragm, on the anterior side of the columna, adherent to lig. longitudinale ant., a dilated cystic tumor of the size of a hens egg was found. The tumor

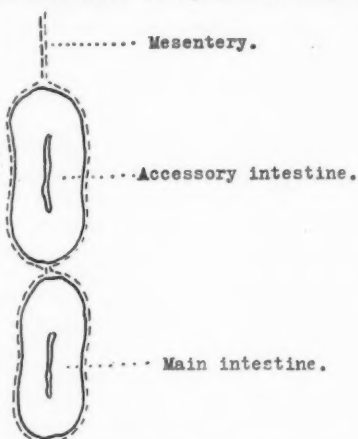


Fig. 3. Diagrammatic illustration of the two intestines with their common mesentery.

dislocated and compressed the thoracic aorta, but was otherwise without any connection with aorta or oesophagus. The inspection of the heart and lungs showed nothing abnormal. The above named tumor in mediastinum post., burst when removed.

The wall of the cyst was sent for microscopical examination together with the two small intestines. The histological examination, most kindly undertaken by the prosector at Kommunehospitalet M. MELCHIOR, M. D. gave the following result:

1) The cyst: Connective tissue of varying thickness, with abundant unstriated musculature, in two layers (longitudinal and transversal fibrils). In some places, nerve elements were found in the wall; further abundant — for the greater part thin walled and blood-filled — vessels, occasional delicate fibroblastic bundles. On the inside, an incomplete epithelial lining. The epithelium resembled mostly smoothed cylindric epithelium in one or two layers. Definite elements from epidermis were not found. In some places in the wall, narrow luminae were seen, bordered by one or two layers of epithelium, possibly small invaginations from the surface-epithelium. Finally considerable evidence of a hæmorrhagia was seen on the inside and in the lumen. Histological diagnosis: Entodermatological cyst with stasis and hæmorrhagia.

2) The small intestine: From the small intestine two sections of the main intestine and two sections of the accessory intestine were taken. On section from the main intestine at the edge of the perforation, the intestinal wall is seen to be oedematic with peritonitis. The edge of the opening of the perforation showed necrosis and inflammation of the wall. Further some stasis and a deal of cadaverous changes were found. It is strange, in the depth of mucosa and submucosa, to see a thick layer of alveolar glands, with the appearance of duodenal glands or pyloric glands, something which is not usually found here.

On another section of the common intestine further down, only a thin intestinal wall with considerable cadaverous alterations in the mucous membrane and peritoneal covering is seen. A section taken from the accessory intestine with full lumen, proves the latter to be built as a normal intestine (jejunum), with abundant Lieberkühn's glands and villi. Here peritonitis is also seen. Finally the most proximal part of the accessory intestine (macroscopic without distinct lumen) shows microscopically distinct lumen, cadaverous alterations of the mucous mem-

brane, and abundant glandular tissue, consisting of the above mentioned alveolar glands in submucosa.

Conclusion: Due to the autopsy being incomplete it is difficult to say with certainty anything about the genesis of the cyst in the thoracic cavity, above the diaphragm, and just anterior to columna. According to its structure, it must absolutely be considered a formation from the intestinal canal, a diverticle or the like, which in embryonal life has become unlaced and found its way through the diaphragm. It cannot originate in any case from oesophagus, trachea or the other mediastinal organs. The structure of the intestinal canal shows histologically the strange fact, that glandular elements which ordinarily are only present in pylorus or duodenum, appear far down in the ileum.

The histological investigation thus fully confirms, what was to be expected according to the macroscopical investigation, that we are here facing that extremely rare deformity, the double formation of the small intestine. The two intestines, completely separated from each other, disclose in most respects a normal anatomical structure: Superficially smooth muscular tissue arranged in two layers, then submucosa, muscularis mucosae, and on the inside a mucous membrane with villi and Lieberkühn's glands. As previously stated, it is of special interest, in this connection, to make sure, whether the 164 cm. long accessory intestine cannot simply be considered a diverticle, departing from the lower part of ileum. Against this possibility stands in the first place the dimensions of the accessory intestine, then its position (between the two layers of the mesentery), and finally its point of origin from the intestine. On account of the great variability of these diverticles, none of these points can, however, be attributed any final importance. I undertook therefore a series of histological investigations of the two intestines. If the accessory intestine is a diverticle it must, as previously mentioned, show the same histological structure as the intestinal division from which it arises, viz. the ileum. If it is, on the other hand, a question of a symmetrical formation of an extra small intestine, then the latter must, in its proximal part, in structure resemble jejunum, in its distal part ileum. The macroscopical and histo-

logical differences of these two divisions of the small intestine are so considerable, that it is not at all difficult to distinguish them from one another, when a comparison is made between the proximal end of the presumed jejunum and the distal end of ileum. Another matter it is, that the adjudication of the prepared specimens (macroscopic and histological) was in this instance considerably impeded by the advanced cadaverous and inflammatory changes of the intestines, partly due to the fact, that no special precautions had been undertaken to preserve them before the examination p. m., and partly because the child as mentioned, had a diffuse peritonitis.

These investigations yielded the following results: The proximal part of the main intestine was built like jejunum, the distal part like ileum. The accessory intestine showed in its whole length the typical structure of jejunum. The difference between the two intestines was perhaps most clearly demonstrated by the number and distribution of the so-called plicae circulares Kerkringii. These permanent circular or semi-circular folds, composed of two layers of mucous membrane, plus interlying submucosa, begin, as known, 2,5 to 5 cms. from pylorus in the descending part of duodenum. Most numerous and strongly developed in the proximal part of jejunum, they gradually decrease in number and size in the distal part of this intestinal division, and this is to a still greater degree the case, when we pursue them down into the ileum; beyond the middle section of the latter they have practically speaking disappeared. An investigation of the distribution of these folds in the main intestine, proved, that they were numerous in the proximal part, fewer in the middle part, and that they had practically disappeared on a section about 10 cms. above the junction of the two intestines. In the accessory intestine they were abundantly in evidence in all parts, strangely enough in increasing number distally, most numerous and strongly developed on the last distal 10 cms. If the proportion between the length of jejunum and ileum is calculated as $\frac{2}{5} : \frac{3}{5}$, the length of jejunum in this case will be 112 cms. and that of ileum 168 cms. As 180 cms. were

double, the distal 68 cms. of the double intestine may probably be regarded as identical with ileum. Considering the fact that the accessory intestine took its origin only about 15 cms. below flexura duodeno-jejunalis, the following conclusions may be drawn: The accessory intestine is no diverticle arising from ileum, but a double jejunum, about 50 cms. too long. That the distal part of this accessory intestine is in structure similar to that of the proximal part of a normal jejunum, is, of course, very peculiar, although hardly more enigmatical than the monstrous deformity in itself, and should perhaps be considered in connection with the previously mentioned histological discovery of duodenal glands in the common intestine (the distal part of the ileum).

In physiological respects, this accessory intestine, although furnished with a complete anatomical inventory, has scarcely been a valuable asset. In the first place because it proximally ended blind, and thus was cut off from the bile and pancreatic juice supply; in the second place because the peristaltic movements in this intestine — assuming action in the right direction, and according to the above given description, there is no reason to doubt this — unavoidably would tend to force the intestinal contents, trying to make its way proximally, in the opposite direction, viz. out of the accessory digestive tube again.

In many respects this case has been interesting. Not only because it deals with a unique deformity, of dimensions never previously recorded, but also because the little patient, being the owner and user of this double intestine, managed to live for nine months in a relative good health. A reasonable explanation for this lies in the fact, that apart from the previously mentioned mediastinal cyst, no other complicating deformities were found, neither of the abdominal wall, nor of the uro-genital organs, columna or the remaining intestinal canal. I have previously stated, that corresponding deformities of the large intestine are nearly always accompanied by one or several of these complications, each in turn sufficient to jeopardize the life of the individual. This as well as the

previously mentioned case of FRÖHLICH demonstrates that the double formations of the small intestine, may appear as a rather isolated phenomenon, which in itself is not a hindrance to the maintenance of life.

I beg to thank Professor S. MONRAD for his permission to publish this case, and E. DAM, cand. agric. and GEO PEEL HARVEY, C. E. for valuable assistance in the translation of this paper.

Summary.

- 1) The literature on double formations of the large and small intestine is mentioned.
- 2) A case of double formation of the small intestine in a child, 9 months old, together with the anamnesis, symptomatology and the results of the autopsy is recorded.
- 3) A macroscopical and histological examination of the 160 cms. long accessory intestine proves this to be a double jejunum (50 cms. too long).
- 4) Some reasons are given in order to demonstrate, that this deformity does not, as f. inst. the diverticulum Meckelii, find its reasonable explanation in well known facts from the embryology of the intestines.

Bibliography.

- 1) BROMAN, IVAR: Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. 1911.
 - 2) VON RECKLINGHAUSEN: Untersuchungen über die Spina bifida. Virchows Archiv. Bd. 105, 1886.
 - 3) BERENBERG-GOSSLER: Berichte der Naturforscher Ges. zu Freiburg. Bd. 20, 1913. Anat. Hefte 149, Bd. 49, 1913.
 - 4) LOCKWOOD: On abnormalities of the coecum and colon, with reference to development. Br. medic. Journ. p. 574, 1882.
 - 5) LÄWEN, A.: Über einen Fall von kong. Wirbel-Bauch-Blasen-Genital- und Darmspalte mit Verdoppelung des coecums und des Wurmfortsatzes. Beitr. z. path. Anat. und z. allgem. Pathologie. E. Ziegler, 1913.
 - 6) AHLFELD: Die Missbildungen des Menschen. Leipzig 1880.
 - 7) MECKEL: Tabulae anatomico-pathologiae, 1817, fasc. 3.
 - 8) BAETELS: Über die Bauch-Blasen-Genitalspalte. Inaug. Diss. Berlin 1867.
 - 9) KERMAUNER: Über Missbildungen mit Störungen des Körperverschlusses. Arch. Gynäk. Bd. LXXVIII, 1906.
 - 10) MÖLLER, HEINRICH: Über einen Fall von doppelten Enddarm. Frankfurt, Ztschr. f. Pathol. Bd. 8.
 - 11) FOERSTER, AUG.: Die Missbildungen des Menschen systematisch dargestellt. Jena 1865.
 - 12) FRÖHLICH, ADOLF: Ein Fall von jejunum duplex. Inaug. Diss. Halle 1891.
 - 13) SCHWALBE: Morphologie der Missbildungen.
-

Nyutkomna böcker.

- ED. WEILL—G. MOURIQUAND: Précis de Médecine infantile. 4^e Edition. Gaston Doin & Cie Editeurs. Paris 1928.
- E. FREUDENBERG: Physiologie und Pathologie der Verdauung im Säuglingsalter. Berlin. Julius Springer 1929.
- P. NOBÉCOURT: Les enfants trop petits. L'Expansion scientifique Française. Paris 1929.
- DOCTEUR LÉO: Helminthes & protozoaires les plus fréquents. L'Expansion scientifique Française. Paris 1929.

INDEX ACTORUM

VOL. VIII.

	Pag.
ERIK AGDUHR: Some reflections relating to the article: »General Cell Degenerations as a Result of Vitamin A Deficiency. Cod-Liver Oil in Large Doses», by P. Henriksen	489
—, — and NILS STENSTRÖM: The Appearance of the Electrocardiogram in Heart Lesions produced by Cod Liver Oil Treatment. Part I	493
JACOB AHLMANN: Manifeste Spasmophilie bei einem 5-jährigen Kinde	204
NILS BERGLUND: Zur Kenntnis des Magen- und Duodenalgeschwürs bei Kindern	323
EINER BIERRING: Jejunum duplex	611
M. DE BRUIN: Über das Babinskische Phänomen und über verwandte Reflexe im jüngsten Kindesalter	277
U. CARLBORG: Vergleich zwischen dem röntgenologischen Hilusbilde bei Erythema nodosum der Kinder und der Intensität seiner klinischen Hauptsymptome	210
PAUL DRUCKER: Tetanie und Acidose. (Antwort am Herrn Prof. Dr. P. György.)	393
EINAR EDBERG: On Intussusception in Children	130
TH. FRÖLICH and FRANCIS HARBITZ: Symmetrical Familial Lenticular Degeneration (K. Wilson's Disease)	112
CURT GYLLENSWÄRD: Some Sources of Error at Differential Count of White Corpuscles in Blood-Stained Smears. Supplementum II.	
P. GYÖRGY: Tetanie und Acidose. (Antwort an Herrn Drucker)	236
P. HENRIKSEN: General Cell Degeneration as a Result of Vitamin A Deficiency. Cod Liver Oil in Large Doses	397
—, — Announcement with reference to Prof. Erik Agduhr's criticism »Some reflections etc.»	492

Nyutkomna böcker.

ED. WEILL—G. MOURIQUAND: Précis de Médecine infantile. 4^e Edition.
Gaston Doin & Cie Editeurs. Paris 1928.

E. FREUDENBERG: Physiologie und Pathologie der Verdauung im Säuglings-
alter. Berlin. Julius Springer 1929.

P. NOBÉCOURT: Les enfants trop petits. L'Expansion scientifique Française.
Paris 1929.

DOCTEUR LÉO: Helminthes & protozoaires les plus fréquents. L'Expansion
scientifique Française. Paris 1929.

